



REC'D 21 MAR 2000

WIPO

PCT

FR 00/461
4

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JAN. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **26 FEV 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9902398**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **26 FEV. 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

S.C.A.F.
Service brevets et marques
42 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

A l'attention de M. BOURGOUIN
n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone

LC 041 RS CAS 271 01 44 30 43 56

☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Nouveaux analogues optiquement purs de la camptothécine et leurs procédés de préparation

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN **3.08.19.7.1.8.5** code APE-NAF **7.4.1.J**

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

**SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)**

Forme juridique

Société Anonyme

Nationalité (s) *Française*

Adresse (s) complète (s)

51/53 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

Pays

FRANCE

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

A. BOURGOUIN, mandataire

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

314
ND

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

9902398

Titre de l'invention : Nouveaux analogues optiquement purs de la camptothécine
et leurs procédés de préparation

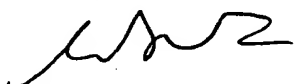
Le (s) soussigné (s) SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
51/53 rue du Docteur Blanche - 75016 PARIS (FRANCE)

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom
patronymique) :

- 1) LAVERGNE Olivier
6 rue des Anglais
91300 MASSY
FRANCE
- 2) BIGG Dennis
12 rue des Bénédictines
91190 GIF-SUR-YVETTE
FRANCE
- 3) LANCO Christophe
44 rue Lebrun
91410 DOURDAN
FRANCE
- 4) ROLLAND Alain
10 rue des Piverts
91120 PALAISEAU
FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient
(société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire



A. BOURGOUIN, mandataire

Le 25 Février 1999

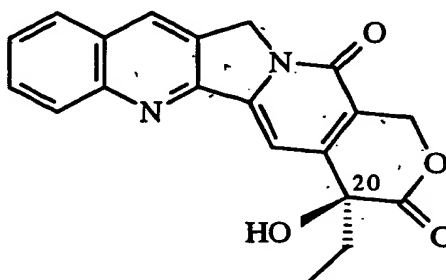
DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDEICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
2, 22				30 juillet 99	AMH - 9 AOUT 1999

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

Nouveaux analogues optiquement purs de la camptothécine
et leurs procédés de préparation

La camptothécine est un composé naturel qui a été isolé pour la première fois des feuilles et de l'écorce de la plante chinoise appelée *camptotheca acuminata* (voir Wall et ses
5 collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). La camptothécine est un composé pentacyclique constitué d'un fragment indolizino[1,2-b]quinoléine fusionné avec une α -hydroxylactone à six chaînons. Le carbone en position 20, qui porte le groupe α -hydroxy, est asymétrique et confère à la molécule un pouvoir rotatoire. La forme naturelle de la camptothécine possède la configuration absolue "S" au carbone 20 et
10 répond à la formule suivante :

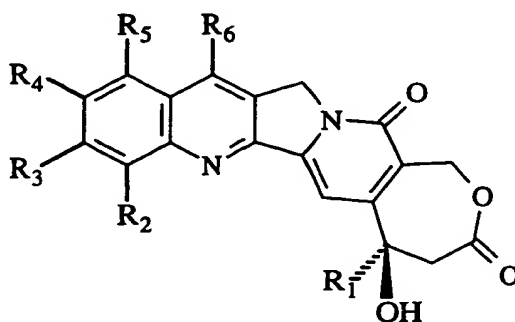


La camptothécine présente une activité anti-proliférative dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comprenant les lignées cellulaires de tumeurs humaines du colon, du poumon et du sein (Suffness, M. et collaborateurs : The Alkaloids Chemistry and
15 Pharmacology, Bross, A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). On suggère que l'activité anti-proliférative de la camptothécine est en relation avec son activité inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN.

Il avait été indiqué que l' α -hydroxylactone était une exigence absolue à la fois pour l'activité *in vivo* et *in vitro* de la camptothécine (Camptothecins : New Anticancer
20 Agents, Putmesil, M., et ses collaborateurs, ed., p. 27 (CRC Press, 1995) ; Wall, M. et ses collaborateurs, Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 32:715 (1982) et Crow et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). La demanderesse a par la suite mis au point une nouvelle classe d'analogues de la camptothécine, dans lesquels une β -hydroxylactone remplace l' α -hydroxylactone
25 naturelle de la camptothécine (cf. les demandes de brevet WO 97/00876, WO 98/28304 et WO 98/28305).

La présente demande a pour objet une nouvelle famille d'analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine de formule générale (I) décrite plus loin. Elle a aussi pour objet des nouveaux analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine dont l'activité biologique, exprimée par exemple en termes de concentrations inhibitrices de la prolifération de colonies cellulaires tumorales, est, de façon inattendue, supérieure à l'activité des composés déjà connus. Enfin, elle a pour objet les composés précédemment cités à titre de médicaments, leur utilisation pour fabriquer des médicaments ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention concerne tout d'abord les composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle inférieur ;

R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;

R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

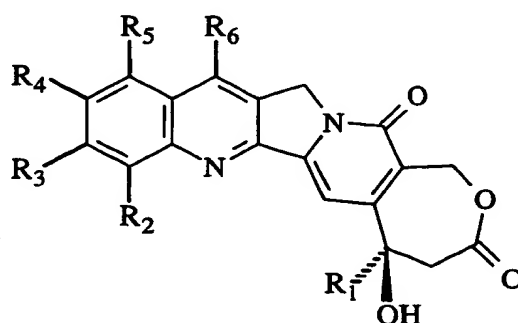
m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque R_3 et R_4 représentent deux atomes de fluor ou deux atomes d'hydrogène, R_6 ne représente pas H ;

ou les sels de ces derniers.

Par radical alkyle inférieur, on entend dans la présente demande un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Le terme cycloalkyle désigne un cycle de 3 à 7 carbones, comme par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le terme aryle désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple phényle, naphtyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro. Les termes cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur et aryle alkyle inférieur font référence à des radicaux dans lesquels la chaîne alkyle peut être linéaire ou ramifiée et compter de 1 à 6 atomes de carbone.

L'invention concerne en particulier les composés de formule générale (II)



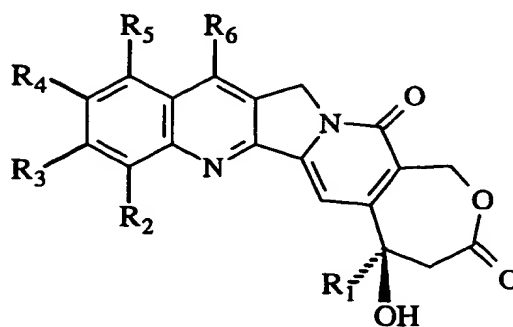
(II)

dans laquelle

- R_1 représente un radical alkyle inférieur ;
 - R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
 - R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;
 - R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 - m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- étant entendu que lorsque R_2 représente H, R_6 représente un radical $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$ ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 12 atomes de carbone ;

ou les sels de ces derniers.

L'invention concerne de façon plus particulière les composés de formule générale (III)



(III)

dans laquelle

- R_1 représente un radical alkyle inférieur ;
- 5 R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
- R_6 représente $(CH_2)_m SiR_7R_8R_9$;
- R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- 10 ou les sels de ces derniers.

Des composés particulièrement préférés pour l'invention sont ceux pour lesquels R_1 représente un radical éthyle, ainsi que ceux pour lesquels R_3 représente un atome halogène et en particulier un atome de fluor.

L'invention concerne en particulier les composés suivants décrits dans les exemples :

- 15 - (5*R*)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-12-cyclohexyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-10-chloro-5-éthyl-12-(2-fluorophényl)-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-15 1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 30

- (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-10 1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-20 1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

5 - (5R)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

ou les sels de ces derniers.

10 L'invention concerne de façon plus particulière les composés suivants :

- (5R)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

15 - (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

20 - (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

25 - (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

5 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou les sels de ces derniers.

L'invention concerne tout particulièrement les composés suivants :

10 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

15 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

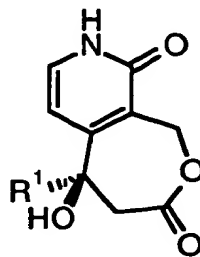
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

25 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou les sels de ces derniers.

L'invention concerne d'autre part un intermédiaire-clé pour la synthèse des composés de formule générale (I), à savoir un produit de formule générale

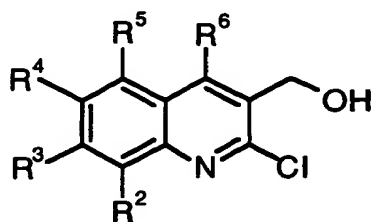


M

- 5 dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus. De préférence, R_1 représente un radical éthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés de la façon suivante :

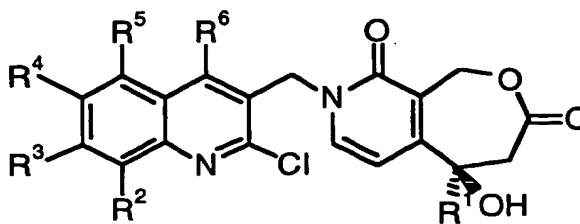
- on couple le composé de formule M avec un composé de formule



N

10

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, pour donner le composé de formule



O

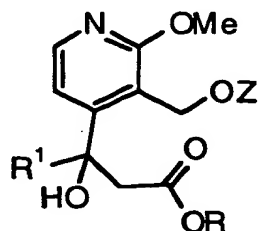
- 15 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus.

- le composé O est ensuite cyclisé pour donner le composé de formule (I).

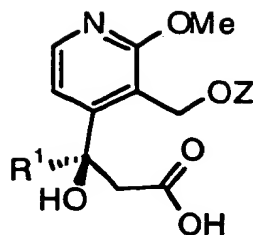
- La formation des composés **O** à partir des composés de formules générales **M** et **N** s'effectue par un traitement connu de l'homme de l'art sous le nom de réaction de Mitsunobu (se référer à Mitsunobu, O. et coll. *Synthesis*, p.1 (1981)). Il s'agit de déplacer la fonction hydroxyle du composé **N** par un nucléophile tel que le composé **M**, ou un dérivé déprotoné de ce dernier, par un traitement avec une phosphine, par exemple la triphénylphosphine, et un dérivé azodicarboxylate, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle ou de diisopropyle, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou le *N,N*-diméthylformamide. La cyclisation des composés **O** pour donner les composés de formule (**I**) s'effectue de préférence en présence d'un catalyseur palladié (par exemple le diacétate de palladium) dans des conditions basiques (fournies par exemple par un acétate alcalin éventuellement combiné à un agent de transfert de phase tel que par exemple le bromure de tétrabutylammonium), dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, à une température comprise entre 50° C et 120° C (R. Grigg et coll., *Tetrahedron* 46, p. 4003 (1990)).
- 15 L'invention offre également, à titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale **M** tel que défini précédemment. Ce produit peut être utilisé pour la fabrication de médicaments.

Le composé de formule **M** est préparé selon un procédé nouveau faisant partie de l'invention et constitué des étapes successives suivantes :

- 20 - un ester racémique représenté ci-dessous



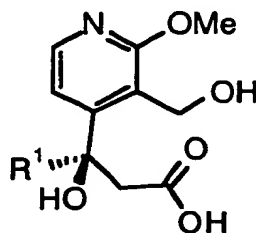
- dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus, R est un alkyle inférieur et Z un groupement protecteur de la fonction alcool (pour sa préparation, se référer notamment à la demande de brevet WO 97/00876) est transformé en l'acide carboxylique correspondant ;
- 25 - on soumet ensuite ce composé à une opération de séparation des énantiomères, connue de l'homme de l'art sous le nom de résolution (cf Jacques, et coll., "*Enantiomers, Racemates and Resolution*", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991), et permettant l'obtention du composé énantiomériquement enrichi de formule générale



A

dans laquelle R_1 et Z ont la signification indiquée ci-dessus ;

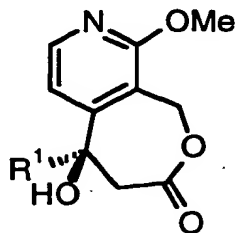
- 5 - la fonction alcool du composé de formule générale A est ensuite déprotégée pour donner le produit de formule générale



B

dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus ,

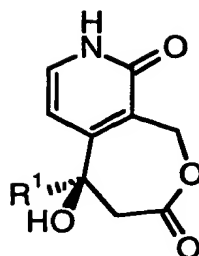
- 10 - on cyclise ensuite le composé de formule générale B pour obtenir le composé de formule générale



C

dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus ,

- 15 - enfin, on transforme le groupement méthoxy du composé de formule générale C en carbonyle pour obtenir un composé de formule générale

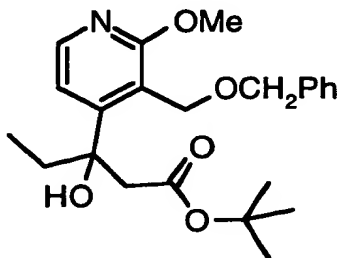


M

dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus.

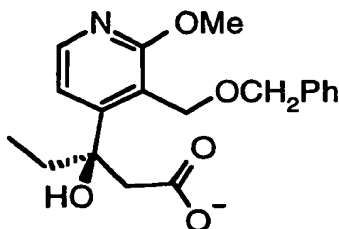
Dans le cas particulier où R_1 représente un groupe éthyle, R représente un *tert*-butyl et Z représente un groupe benzyle, le composé de formule M est synthétisé selon le procédé constitué des étapes successives suivantes :

- l'ester *t*-butylique racémique représenté ci-dessous (pour sa préparation, se référer notamment à la demande de brevet WO 97/00876)

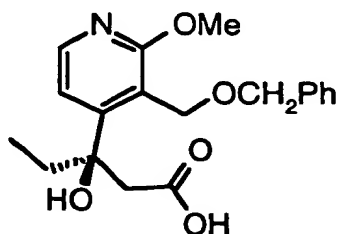


est traité par de l'acide trifluoroacétique durant 18 h à température ambiante pour donner l'acide carboxylique correspondant ;

- on chauffe dans de l'alcool isopropylique le sel de quinidine de l'acide 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoïque à une température supérieure à 30°C, et de préférence de 50 °C environ, avant de laisser refroidir le milieu réactionnel jusqu'à température ambiante, de sorte que le sel de l'énantiomère (+) de l'acide 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoïque cristallise tandis que le sel de l'isomère (-), dont l'anion est représenté ci-dessous, reste en solution



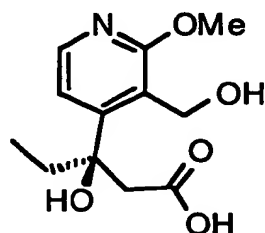
- la solution dans l'alcool isopropylique du sel de l'énantiomère (-) de l'acide 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoïque est concentrée et traitée à l'acide chlorhydrique pour donner le composé de formule



5

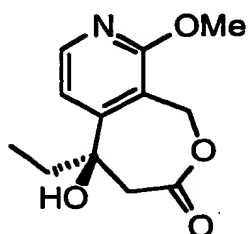
A'

- le composé A' est ensuite mis en contact avec du palladium en présence d'une source d'hydrogène pour donner le produit débenzylé de formule



B'

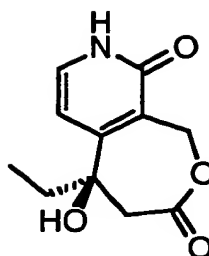
10 - on cyclise ensuite le composé de formule B' pour obtenir le composé de formule



C'

- enfin, on transforme le groupement méthoxy du composé de formule C' en carbonyle, pour obtenir la (+)-5-éthyl-5-hydroxy-1,3,4,5,8,9-hexahydrooxépino[3,4-c]pyridin-3,9-dione (ou (+)-EHHOPD) représentée ci-après.

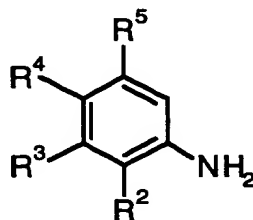
15



(+)-EHHOPD

Pour le procédé décrit ci-dessus, la réaction conduisant du composé de formule A' au composé de formule B' se fera de préférence dans du méthanol, et de préférence en chauffant le milieu réactionnel à 40 °C environ après l'addition de formiate d'ammonium. La cyclisation du composé de formule B' pour donner le composé C' pourra s'effectuer dans du THF, de préférence à une température de 50 °C environ, tandis qu'on travaillera de préférence à température ambiante avec l'acétonitrile comme solvant dans la réaction conduisant du composé de formule C' au (+)-EHHOPD.

- 10 Les composés de formule N, dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'anilines de formule

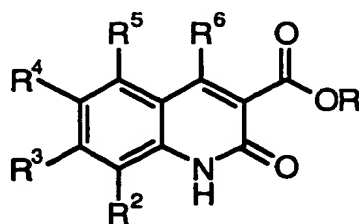


P

- 15 laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant: une aniline de formule P est N-acétylée par traitement avec un agent acétylant tel que par exemple l'anhydride acétique. L'acétanilide ainsi obtenu est traité à une température comprise entre 50 °C et 100 °C, de préférence environ 75 °C, par un réactif connu de l'homme de l'art sous de nom de réactif de Vilsmeier (obtenu par l'action de
- 20 l'oxychlorure de phosphoryle sur la N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0 °C et 10 °C) pour donner le 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde correspondant (se référer, par exemple à Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981); Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981); et Nakasimhan et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p.4431 (1990)). Cet intermédiaire est
- 25 facilement réduit en le quinolylméthanol correspondant de formule N, dans des

conditions classiques connues de l'homme de l'art telles que le traitement dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0 °C et 40 °C.

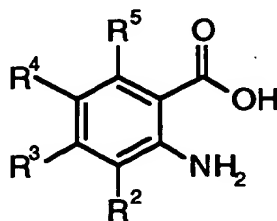
Les composés de formule N dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent aussi être obtenus à partir de quinolones carboxylées de formule



Q

dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant : une quinolone de formule Q est chlorée pour donner la chloroquinoléine correspondante dont la fonction carboxylée est réduite pour donner le composé de formule générale N. La chloration peut être effectuée avec un oxyde de chlorophosphine tel que l'oxychlorure de phosphore ou l'oxyde de chlorodiphénylphosphine, purs ou en présence d'un cosolvant aprotique inerte tel que le toluène ou le chloroforme, à une température comprise entre 50 °C et 120 °C. La chloration s'effectue de préférence avec un excès d'oxychlorure de phosphore à 80 °C. La réduction peut être effectuée avec un hydrure d'aluminium dans un solvant aprotique tel que l'éther diéthylique, l'oxyde de *tert*-butylméthyle, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le chloroforme, le trichloroéthane ou le toluène, à une température comprise entre 0 °C et 50 °C. La réduction s'effectue de préférence avec de l'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane à température ambiante.

Les composés de formule Q, dans laquelle R₆ est un atome d'hydrogène et R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'acides anthraniliques de formule



R

dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant : un acide de formule **R** est réduit pour donner l'alcool benzylique correspondant. La fonction alcoolique de l'intermédiaire ainsi obtenu est protégée sélectivement afin de laisser la fonction amine intacte. L'aniline

5 résultante est acylée avec un dérivé de l'acide malonique. La fonction alcoolique précédemment protégée est déprotégée, puis oxydée pour donner la fonction carbonyle correspondante, et l'intermédiaire ainsi obtenu est soumis à un processus intramoléculaire, selon une réaction connue de l'homme de l'art sous le nom de

10 condensation de Knoevenagel, pour donner des quinolones carboxylées de formule **Q**, dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus. La réduction de l'acide en alcool peut être effectuée par un hydrure métallique dans un solvant aprotique inerte à une température comprise entre 0 °C et 50 °C, et de préférence par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à température ambiante. La protection de l'alcool benzylique

15 intermédiaire peut être effectuée selon des méthodes générales connues de l'homme de l'art (Greene T, et coll., "*Protective groups in Organic Synthesis*", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991) ou encore avec un chlorure de silyle en présence d'une base, dans un solvant aprotique à une température comprise entre 0 °C et 50 °C, et de préférence par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole, dans le diméthylformamide

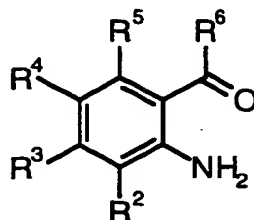
20 à température ambiante. L'acylation peut être effectuée avec un dérivé malonique tel que le chlorure d'éthylmalonyle ou le malonate de méthyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température comprise entre 0 °C et 110 °C, et de préférence avec du chlorure d'éthylmalonyle dans l'acétonitrile à

25 température ambiante, en présence de triéthylamine. La déprotection peut être effectuée selon le groupe protecteur de l'alcool benzylique précédemment choisi (Greene, T.), et dans le cas d'éther silylés par une source d'ion fluorure telle que le fluorure de césium, ou de potassium en présence d'un agent de transfert de phase, ou encore le fluorure de tétrabutylammonium, dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, à une

30 température comprise entre 0 °C et 50 °C, et de préférence à température ambiante. L'oxydation peut être effectué en présence de sels de chrome (VI) portant des ligands pyridyle, par le réactif de Swern, ou encore par le complexe pyridine-trioxyde de soufre dans le diméthyl sulfoxyde en présence de triéthylamine, et de préférence par le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane à température ambiante. La

35 condensation de Knoevenagel intramoléculaire peut s'effectuer spontanément ou en solution en présence d'une base, et de préférence dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine à température ambiante.

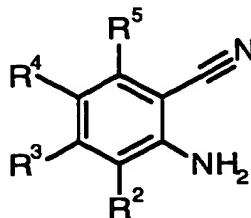
Les composés de formule **Q**, dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'aminocétones de formule



S

- 5 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant : une aminocétone **S** est acylée avec un dérivé de l'acide malonique et l'intermédiaire ainsi obtenu est soumis à un processus intramoléculaire, selon une réaction connue de l'homme de l'art sous le nom de condensation de Knoevenagel, pour donner des quinolones carboxylées de formule **Q**. L'acylation peut être effectuée avec un
- 10 dérivé malonique tel que le chlorure d'éthylmalonyle ou le malonate de méthyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la 4-diméthylamino-pyridine, dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température comprise entre 0 °C et 110 °C, et de préférence avec du chlorure d'éthylmalonyle dans l'acétonitrile à température ambiante, en présence de triéthylamine.
- 15 La condensation de Knoevenagel intramoléculaire peut s'effectuer spontanément ou en solution en présence d'une base, et de préférence dans l'acétonitrile en présence d'éthylate de sodium à température ambiante.

Les aminocétones de formule **S**, dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir de benzonitriles orto-aminés de formule



20

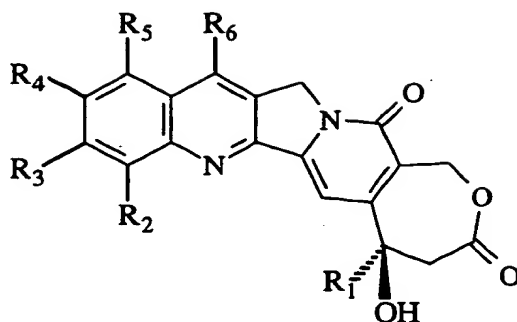
dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, par traitement par avec un réactif de Grignard de formule $R_6\text{-MgX}$, où X est un halogène et R_6 a la signification ci-dessus, selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

- Les aminocétones de formule **S**, dans laquelle R_6 est un radical aryle et R_2 , R_3 , R_4 et R_5
- 25 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'acides

anthraniliques de formule **R** décrite ci-dessus, par traitement par du chlorure de benzoyle au reflux pour donner une benzoxazone qui peut être transformée en présence d'un réactif de Grignard de formule $R_6\text{-MgX}$, où **X** est un halogène et R_6 est un radical aryle en la benzophénone ortho-aminée correspondante, laquelle peut être débenzoylée par des réactifs tels que, par exemple, le bromure d'hydrogène en solution dans l'eau ou dans l'acide acétique glacial.

- Les aminocétones de formule **S**, dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'anilines de formule **P** dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant:
- 10 L'atome d'azote d'une aniline de formule **P** est acylée avec un agent conférant un caractère ortho-directeur dans la réaction de métallation des aryles, et le composé ainsi obtenu est métallé, puis traité par un aldéhyde de formule $R_6\text{-CHO}$ dans laquelle R_6 a la signification ci-dessus. Le procédé est alors complété par une oxydation de l'intermédiaire alcoolique ainsi obtenue puis par une libération de la fonction azotée pour
- 15 donner une aminocétone de formule **S**. Pour ce procédé, le passage à la fonction ortho-directrice peut être obtenue par traitement d'une aniline **P** avec un agent "bocant", et de préférence par le dicarbonate de di-*tert*-butyle dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthoxyéthane à la température de reflux. La métallation peut être obtenue par traitement avec un réactif lithié tel que le *tert*-butyllithium, le *sec*-butyllithium, le mésityllithium, ou, en présence de tétraméthyl-
- 20 éthylènediamine, le *n*-butyllithium, et de préférence le *n*-butyllithium en présence de tétraméthyl-éthylènediamine, dans un solvant aprotique tel que tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthoxyéthane, à une température comprise entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'oxydation peut être effectuée en présence de sels de chrome (VI) portant des ligands
- 25 pyridyle, par le réactif de Swern, ou encore par le complexe pyridine-trioxyde de soufre dans le diméthylsulfoxyde en présence de triéthylamine, et de préférence par le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane au reflux. La fonction azotée peut être obtenue par un traitement en milieu acide, et de préférence par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante.
- 30 Des analogues des composés intermédiaires du type de **N** ont été décrits précédemment et en particulier dans la demande PCT WO 95/05427.

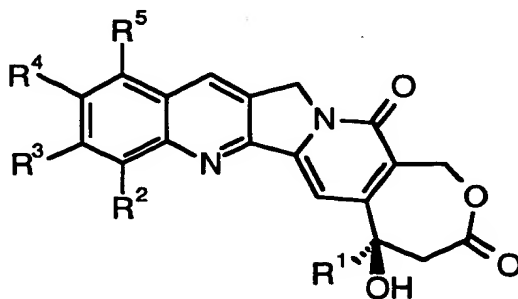
Les composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

- R₁ représente un radical alkyle inférieur ;
- 5 R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
- R₆ représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou (CH₂)_mSiR₇R₈R₉, ou encore un radical aryle ou aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, dans
- 10 lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;
- R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- 15 peuvent aussi être obtenus par un procédé nouveau, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule



(IV)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, dans un milieu fortement acide, en présence d'un sel de fer (III) et d'un précurseur du radical libre R_6^\bullet , par une solution contenant des radicaux hydroxyde ou alkoxyde.

5 Bien que l'art antérieur fasse mention de l'application d'une réaction similaire aux analogues de la camptothécines contenant une α -hydroxylactone (Sawada, S., et coll., *Chem Pharm. Bull.*, (1991), vol. 39, p. 2574) ; demande PCT WO 98/35940), son utilisation pour les analogues de la camptothécines tels que les composés de formule (IV), contenant une β -hydroxylactone, n'a pas été prévue et est inattendue, car en milieu
10 fortement acide une fonction hydroxyle tertiaire et benzylique, en position β par rapport à une fonction carboxylique, est généralement éliminée pour donner l'oléfine correspondante (Nagasawa, et coll. *Heterocycles* 1989, vol. 28, p. 703 ; Kimura, H. et coll., *Chem. Pharm. Bull.* 1982, vol. 30, p. 552 ; Fujita, T. et coll., *J. Appl Chem Biotechnol.* 1982, vol. 32, p. 421 ; Miller, R. E., et coll., *J. Org. Chem.* 1950, vol. 15, p. 89 ; Fieser, L. F., et coll., *J. Am. Chem. Soc.* 1948, vol. 70, p. 3209).

15 Dans le procédé ci-dessus, le milieu fortement acide peut être fourni par des acides tels que l'acide trifluoroacétique ou l'acide sulfurique, aqueux ou non-aqueux, et de préférence l'acide sulfurique aqueux, le sel de fer (III) sera de préférence le sulfate de fer (III) heptahydraté, le précurseur de radical libre sera un aldéhyde de formule $R_6\text{-CHO}$ dans lequel R_6 représente un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur,
20 hydroxy alkyle inférieur, $(\text{CH}_2)_m\text{SiR}_7\text{R}_8\text{R}_9$, ou encore un arylalkyle inférieur substitué ou non substitué, dans lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène, et la solution contenant des radicaux hydroxydes ou alkoxydes est fournie par de l'eau oxygénée ou de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle, et de préférence par de l'eau oxygénée à 30 volumes.

25 Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que les composés de la présente invention ont une activité inhibitrice de la topoisomérase I et/ou II et une activité anti-tumorale. L'état de la technique suggère que les composés de l'invention présentent une activité anti-parasitaire et/ou anti-virale. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans
30 différentes applications thérapeutiques.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une
35 quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés de l'invention.

Les composés de l'invention possèdent une activité anti-tumorale. Ils peuvent être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration audit patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés de l'invention. Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent
5 les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, par exemple les mélanomes, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la
10 leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmania) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais
15 aussi le traitement des infections ou maladies virales.

Ces propriétés rendent les composés de l'invention aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de l'invention, et notamment les produits de formules générales (I) ou (II) telles que définies ci-dessus. L'invention concerne de même les compositions
20 pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode
25 d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposomes ou de micelles lipidiques.

La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les
30 poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré
35 localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être

administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés de l'invention pour la préparation de médicaments destinés à inhiber les topoisomérases, et plus particulièrement les topoisomérases de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitaires, ainsi que de médicaments destinés à traiter des infections ou maladies virales.

La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnés ici sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Exemple 1 : (5R)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione

Etape 1a. (3R)- 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoate de quinidinium.

Du 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoate de *tert*-butyle (obtenu selon la méthode décrite dans la demande de brevet PCT WO 97/00876 ; 40 g ; 100 mmol) est traité par de l'acide trifluoroacétique (150 ml) et le milieu réactionnel est agité pendant 18 h à 20 °C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu, repris par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (200 ml), est lavé au dichlorométhane (2 x 100 ml) et la solution résultante est acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique 6 N, puis extraite au dichlorométhane (2 x 200 ml). Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. La solution est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée. L'acide racémique ainsi obtenu (31,1 g ; 90 mmol), repris dans l'alcool isopropylique (30 ml), est traité par une solution de quinidine (29,2 g ; 90 mmol) dans l'alcool isopropylique (30 ml), et le mélange résultant est agité à 50 °C jusqu'à dissolution complète. On laisse alors la température redescendre à 40 °C, l'agitation est arrêtée et on laisse refroidir à température ambiante. Le milieu est amené à 0 °C sans agitation puis maintenu à cette température pendant 16 h. On laisse ensuite la température remonter jusqu'à 20 °C et on agite jusqu'à cristallisation. Le milieu est dilué par de l'alcool isopropylique puis filtré. Le précipité est rincé par de l'alcool isopropylique. Le sel dextrogyre précipite alors que le sel lévogyre reste en solution dans l'alcool isopropylique. On recueille le filtrat qui est concentré pour donner le produit attendu. Une analyse par HPLC (colonne CHIRAL-AGP 5 μ (10 cm x 4 mm) éluée par un mélange alcool isopropylique/eau/tampon phosphate pH 6,5 30/920/50, à un débit de 1,2 ml/min, détection UV à 280 nm) révèle des temps de rétention de 6,4 min pour le sel lévogyre et de 2,8 min pour le sel dextrogyre et un rapport diastéréoisomérique de 83/17.

Etape 1b : (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-1,3,4,5,8,9-hexahydrooxépino[3,4-c]pyridin-3,9-dione, ou (+)-EHHOPD.

Le résidu obtenu à l'étape 1a est agité pendant 16 h à 20 °C dans un mélange de dichlorométhane (270 ml) et d'acide chlorhydrique 1N (270 ml). Après décantation, la phase organique est concentrée, et le résidu est repris dans du méthanol (87 ml) pour être engagé dans la phase suivante. Cette solution est coulée sous azote sur du Palladium à 10% sur charbon humide à 50% (27,7 g ; 13 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 min, puis est coulée une solution de formiate d'ammonium (11,5 g ; 183 mmol) dans du méthanol (135 ml). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min en laissant la température évoluer, puis il est chauffé à 40 °C pendant 30 min. Le milieu est alors filtré sur lit de Clarcel et concentré. On coule du toluène (40 ml) que l'on évapore, et cette opération est répétée afin d'éliminer les traces de méthanol. Le résidu, repris dans du tétrahydrofurane (45 ml), est traité par une solution de dicyclohexylcarbodiimide (7,18 g ; 34,5 mmol) dans du tétrahydrofurane (20 ml). Le

milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 1 h, puis ramené à 20 °C, et la dicyclohexylurée est filtrée. Le filtrat est concentré à sec et le résidu, repris dans de l'acétonitrile (46 ml), est traité par de l'iodure de sodium (6,0 g ; 40,5 mmol) et du chlorure de triméthylsilyle (5,13 ml ; 40,5 mmol). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 h, puis additionné d'acétonitrile (28 ml) et d'eau (5,6 ml). Le précipité obtenu est recueilli par filtration, puis repris dans de l'eau (10 ml), et le mélange obtenu est neutralisé à l'aide d'une solution d'ammoniaque. Le précipité est recueilli par filtration puis repris dans de l'acétone (40 ml) à laquelle on ajoute de l'eau (150 ml). Les cristaux formés sont recueillis par filtration et séchés pour donner 3 g de (+)-EHHOPD avec une proportion énantiomérique de 99,4/0,6.
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,8 (t, 3H) ; 1,65 (m, 2H) ; 3,00-3,35 (q, 2H) ; 5,3 (q, 2H) ; 5,7 (s, 1H) ; 6,35 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 11,7 (s, 1H).

Etape 1c : 2-amino-6-fluorophénylméthanol.

Une solution sous argon d'acide 2-amino-6-fluorobenzoïque (5 g ; 32 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) est traitée à température ambiante par de l'hydruure de lithialuminium (1M dans le tétrahydrofurane ; 64 ml ; 64 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h, puis hydrolysé à 0 °C par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (100 ml). Le mélange résultant est extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 70 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés pour donner 3,8 g du produit désiré, un solide blanc (P_f : 93 °C).
IR (KBr) : 784, 1001, 1471, 1591, 1621 cm⁻¹.
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 4,44 (dd, 2H) ; 4,93 (t, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 6,27 (t, 1H) ; 6,45 (d, 1H) ; 6,96 (q, 1H).

Etape 1d : 2-(3-fluoro-2-hydroxyméthylphénylcarbamoyl)acétate d'éthyle.

Une solution d'aminobenzylalcool (obtenue à l'étape 1c ; 3,8 g ; 27 mmol) et d'imidazole (4,3 g ; 64 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide (52 ml) est traitée par du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (8,37 ml ; 32 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 2h à température ambiante, puis est additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 60 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. L'intermédiaire silylé ainsi obtenu (10 g) est repris dans l'acétonitrile (52 ml), puis de la triéthylamine (4,5 ml ; 32,4 mmol) est ajoutée à la solution, et le mélange résultant est traité au goutte à goutte par du chlorure d'éthylmalonyle (4,15 ml ;

32,4 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 2 h à température ambiante, puis additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 60ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. Le résidu (16 g) est repris au tétrahydrofurane (50 ml) et traité au goutte à goutte par du fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le tétrahydrofurane ; 27 ml ; 27 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 1 h à température ambiante, puis est additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 60 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. La purification du résidu par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) donne 4,8 g d'un solide blanc (P_f : 91 °C).

IR (KBr) : 1472, 1542, 1589, 1657, 1719, 3286, 3482 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 1,19 (t, 3H) ; 3,54 (s, 2H) ; 4,14 (q, 2H) ; 4,55 (dd, 2H) ; 5,21 (t, 1H) ; 6,97 (t, 1H) ; 7,31 (dd, 1H) ; 7,53 (d, 1H).

Etape 1e : 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

Une solution de dérivé malonique (obtenu à l'étape 1d ; 4,8 g ; 19 mmol) dans du dichlorométhane (280 ml) est traitée par du dichromate de pyridinium (8,3 g ; 22 mmol). La suspension résultant est agitée pendant 4 h à température ambiante, puis traitée avec de la triéthylamine (30 ml ; 220 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h, puis concentré sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) donne 2,1 g d'un solide jaune (P_f : 180 °C).

IR (KBr) : 1441, 1498, 1655, 1747 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 1,31 (t, 3H) ; 4,28 (q, 2H) ; 7,06 (t, 1H) ; 7,16 (d, 1H) ; 7,61 (dd, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 12,27 (s, 1H).

Etape 1f : 2-chloro-5-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

La quinolone (obtenue à l'étape 1e ; 2,1 g) est chauffée à 80 °C dans de l'oxychlorure de phosphore (14 ml) jusqu'à réaction complète (contrôle CCM: SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). La solution résultante est alors concentrée sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau. Le précipité ainsi formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, et séché sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore pour donner 1,8 g d'un solide blanc (P_f : 97 °C).

IR (KBr) : 1268, 1631, 1723 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 1,38 (t, 3H) ; 4,42 (q, 2H) ; 7,60 (t, 1H) ; 7,89 (d, 1H) ; 7,97 (dd, 1H) ; 8,92 (s, 1H).

Etape 1g : 2-chloro-5-fluoro-3-quinolylméthanol.

Une solution de quinoléinecarboxylate (obtenu à l'étape 1f ; 1,8 g ; 6,7 mmol) dans du dichlorométhane (40 ml) sous argon est traitée au goutte à goutte par de l'hydru-
de diisobutylaluminium (1M dans le dichlorométhane ; 20 ml ; 20 mmol) à une température
5 maintenue à 10 °C par un bain d'eau glacée. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h
à température ambiante, puis versé sur une solution de tartrate de sodium et de potassium
à 20% (200 ml). Le mélange résultant est agité vigoureusement pendant 1 h, puis filtré
sur célite. Le filtrat est extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés
sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés
10 sur sulfate de magnésium et concentrés. La purification du résidu par chromatographie à
moyenne pression (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) donne 450 mg d'un solide blanc
(P_f : 176 °C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 4,71 (d, 2H) ; 5,78 (t, 3H) ; 7,51 (t, 1H) ; 7,75-7,83 (m,
2H) ; 8,50 (s, 1H).

**15 Etape 1h : (5R)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-
1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

Une solution de quinolylméthanol (obtenu à l'étape 1g ; 422 mg ; 2 mmol), de
(+)-EHHOPD (obtenu à l'étape 1b ; 446 mg ; 2 mmol) et de triphénylphosphine
(592 mg ; 2,2 mmol) dans du N,N-diméthylformamide (8 ml) est traitée au goutte à
20 goutte par de l'azodicarboxylate d'isopropyle (0,43 ml ; 2,2 mmol). Le mélange
réactionnel est agité pendant 16 h à température ambiante, puis additionné d'eau
(100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à
l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate
de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par
25 chromatographie à moyenne pression (SiO₂, AcOEt/heptane, 30/70). Un mélange sous
argon de l'intermédiaire obtenu (325 mg ; 0,78 mmol), de triphénylphosphine
(42 mg ; 0,156 mmol), d'acétate de potassium (114 mg ; 1,17 mmol), de bromure de
tétrabutylammonium (276 mg ; 0,86 mmol) et d'acétate de palladium (0,078 mmol) est
porté au reflux dans de l'acétonitrile anhydre pendant 16 h, puis refroidi à température
30 ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie à
moyenne pression (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 5/95) pour donner 80 mg du solide attendu
(P_f > 250 °C).

IR (KBr) : 1659, 1734, 3386 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ;
35 5,28 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,55 (t,
1H) ; 7,85 (q, 1H) ; 8,01 (d, 1H) ; 8,82 (s, 1H).

Exemple 2 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

Ce composé est obtenu en appliquant à l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque les étapes 1c à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,04 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 5,24 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,65 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,22 (dd, 1H); 8,71 (s, 1H).

Exemple 3 : (5*R*)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

- 10 Ce composé est obtenu en appliquant à l'acide 2-amino-3-fluorobenzoïque (préparé selon Muchowski, et coll., *J. Org. Chem.*, vol. 45, p. 4798) les étapes 1c à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$).

IR (KBr) : 1659, 1731, 3344 cm^{-1} .

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,88 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,44 (s, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,96 (m, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Exemple 4 : (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

Etape 4a : 1-(2-aminophényl)-2-phényl-1-éthanone.

- 20 Une solution de 2-aminobenzonitrile (4,25 g, 36 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (40 ml) à $0\text{ }^\circ\text{C}$ est traitée sous argon par du chlorure de benzylmagnésium (2M dans le tétrahydrofurane ; 50 ml ; 100 mmol). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1h à température ambiante, puis hydrolysé à $0\text{ }^\circ\text{C}$ par l'ajout d'acide chlorhydrique à 10%, agité pendant 1 h, et neutralisé avec de la soude. Le mélange
- 25 résultant est extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés pour donner 3,5 g du produit désiré, sous la forme d'un solide blanc (P_f : $100\text{--}101\text{ }^\circ\text{C}$).

IR (KBr) : 1469, 1612, 1725 cm^{-1}

- 30 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 4,25 (s, 2H) ; 6,53 (t, 1H) ; 6,74 (d, 1H) ; 7,2-7,35 (m, 8H) ; 7,90 (d, 1H).

Etape 4b : 4-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

Une solution d'amino-cétone (obtenue à l'étape 4a ; 13,5 g ; 16 mmol) et de triéthylamine (3,9 ml, 28 mmol) dans l'acétonitrile (66 ml) est traitée à 10 °C au goutte à goutte par du chlorure d'éthylmalonyle (3,64 ml ; 28 mmol). Le milieu réactionnel est agité 16 h à température ambiante, puis traité avec de l'éthoxyde de sodium, obtenu par dissolution de sodium (0,4 g ; 17 mmol) dans l'éthanol (25 ml). Le mélange résultant est agité pendant 16 h à température ambiante, puis de l'eau est ajoutée (200 ml) et on extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. Le résidu est repris à l'éther éthylique pour donner un précipité qui est recueilli par filtration, séché sous pression réduite à 50 °C, pour donner le solide attendu (P_f : 230 °C).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 1,19 (t, 3H) ; 4,17 (s, 2H) ; 4,27 (q, 2H) ; 7,13 (t, 1H) ; 7,15-7,20 (m, 1H) ; 7,20-7,40 (m, 5H) ; 7,49 (t, 1H) ; 7,69 (d, 1H) ; 12,15 (s, 1H).

Etape 4c : (5R)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

On applique à la quinolone obtenue selon l'étape 4b les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide (P_f > 250 °C).

IR (KBr) : 1578, 1655, 1751 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,65 (d, 1H) ; 4,70 (d, 1H) ; 5,20 (d, 1H) ; 5,25 (d, 1H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,15 – 7,30 (m, 5H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,67 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H).

Exemple 5 : (5R)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure de *n*-butylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide (P_f 220-221 °C).

IR (KBr) : 1611; 1655; 1725 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 0,96 (t, 3H) ; 1,49 (q, 2H) ; 1,67 (q, 2H) ; 1,86 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,19 (t, 2H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,14 (d, 1H) ; 8,26 (d, 1H).

Exemple 6 : (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure d'éthylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 280^\circ\text{C}$).

IR (KBr) : 1652, 1758, 3329 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,31 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 3,04 (d, 1H) ; 3,24 (q, 2H) ; 3,54 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,36 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H).

Exemple 7 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite la 2-aminophényl-phénylméthanone selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,09 (s, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 6,07 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,60 – 7,75 (m, 6H) ; 7,82 (d, 1H) ; 7,90 (t, 1H) ; 8,25 (d, 1H).

Exemple 8 : (5*R*)-12-cyclohexyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du chlorure de cyclohexylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à celle de l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^\circ\text{C}$).

IR (KBr) : 1655, 1728, 3500 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,42 (t, 1H) ; 1,59 (t, 2H) ; 1,84 (m, 9H) ; 3,04 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,69 (m, 1H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,40 (s, 2H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 8,13 (d, 1H) ; 8,37 (s, 1H).

Exemple 9 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite la 2-aminophényl-4-méthylphénylméthanone selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 280^\circ\text{C}$).

IR (KBr) : 1655, 1754, 3407 cm^{-1} .

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,47 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 5,07 (d, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,49 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,54 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,22 (d, 1H).

- 10 **Exemple 10 : (5R)-10-chloro-5-éthyl-12-(2-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

On traite la 2-amino-5-chlorophényl-2-fluorophénylméthanone selon une procédure similaire à celle de l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^\circ\text{C}$).

- 15 IR (KBr) : 1656, 1744, 3397 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,93 (d, 1H) ; 5,17 (d, 1H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,49 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,50 – 7,65 (m, 3H) ; 7,65 – 7,80 (m, 2H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,27 (d, 1H).

- 20 **Exemple 11 : (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione**

Etape 11a : 6,7-difluoro-2-phényl-4H-benzo[d][3,1]oxazine-4-one.

- 25 Un mélange d'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque (3,46 g ; 20 mmol) et de chlorure de benzoyle (56 ml ; 480 mmol) est porté au reflux pendant 16 h, puis versé sur une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (200 ml) et agité à 80°C pendant 2 h. Le mélange résultant est extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est repris à
30 l'éther éthylique et le précipité ainsi formé est recueilli par filtration, lavé à l'éther éthylique, et séché sous pression réduite pour donner 3,2 g d'un solide blanc (P_f : 154°C).

IR (KBr) : 1613, 1657, 3341, 3467 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 7,5-7,8 (m, 3H) ; 7,8-7,9 (m, 1H) ; 8,1-8,3 (m, 1H).

Etape 11b : 2-benzoyl-4,5-difluoro-1-phénylcarboxamidobenzène.

Une suspension de benzoxazine (obtenue selon l'étape 11a ; 6,78 g ; 26 mmol) dans du dichlorométhane (260 ml) est traitée au goutte à goutte sous argon à -78°C par du bromure de phénylmagnésium (3M dans l'éther éthylique ; 22 ml ; 66 mmol). Le mélange résultant est agité à -78°C pendant 1 h, puis hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (200 ml) et extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu repris à l'éther isopropylique donne des cristaux blancs qui sont recueillis par filtration et séchés. On obtient 7,3 g de produit (P_f : $58-59^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1423, 1537, 1599, 1682 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 7,4-7,6 (m, 9H) ; 7,69 (d, 2H) ; 7,88 (dd, 1H).

Etape 11c : 2-amino-4,5-difluorophényl-phénylméthanone.

Une solution de d'amino-cétone *N*-benzoylée (obtenue selon l'étape 11b ; 7,3 g ; 21,7 mmol) dans l'acide acétique glacial (300 ml) est traitée avec de l'acide bromhydrique à 48% (150 ml) et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 10 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange résultant est concentré sous pression réduite, puis repris dans une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (200 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est repris au pentane et le précipité ainsi formé est recueilli par filtration donner 4 g d'un solide jaune clair (P_f : $100-101^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1514, 1563, 1645, 3372, 3482 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 6,83 (dd, 1H) ; 7,1-7,4 (m, 3H) ; 7,5-7,7 (m, 5H).

Etape 11d : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'aminocétone obtenue à l'étape 11c selon une procédure similaire à celle de l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1659, 1734, 3386 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,80 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,00 (d, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 5,48 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,55-7,75 (m, 6H) ; 8,24 (dd, 1H).

Exemple 12 : (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c et l'aminocétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,00 (d, 1H) ; 5,08 (d, 1H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,49 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,50 – 7,80 (m, 6H) ; 7,85 (t, 1H) ; 7,96 (d, 1H).

Exemple 13 : (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione

Etape 13a : N-(3,4-difluorophényl)acétamide.

Un mélange de 3,4-difluoroaniline (50 ml; 500 mmol) et de triéthylamine (70 ml; 500 mmol) dans du dichlorométhane (1,5 l) est refroidi au moyen d'un bain de glace. De l'anhydride acétique (71,5 ml; 750 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. Le mélange obtenu est ensuite lavé séquentiellement avec de l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium à 10%, et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La fraction organique, séchée sur du sulfate de sodium, est concentrée sous pression réduite. Le résidu est mis en suspension dans du pentane, filtré et séché sous pression réduite pour donner l'anilide attendu, un solide beige (P_f : 126-127,5 $^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 2,15 (s, 3H) ; 7,10-7,65 (m, 2H) ; 7,65-8,10 (m, 1H) ; 10,30 (pic large, 1H).

Etape 13b : 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléinecarbaldéhyde.

A un réactif de Vilsmeier, obtenu sous argon avec du *N,N*-diméthylformamide anhydre (34 ml; 440 mmol) refroidi par un bain de glace, traité au goutte à goutte par de l'oxychlorure de phosphore (103 ml; 1,1 mol), puis agité pendant 0,5 h avant de laisser la température remonter jusqu'à température ambiante, on ajoute l'acétanilide obtenu selon l'étape 13a (32 g; 220 mmol). Le mélange ainsi obtenu est agité à 70 $^\circ\text{C}$ durant 16 h, puis refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors coulé goutte à goutte sur un mélange eau-glace (400 ml), et le mélange résultant est agité pendant 2 h. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, puis séché

sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore pour donner un solide jaune (P_f : 226-229 °C).

IR (KBr) : 888, 1061, 1262, 1507, 1691 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 8,17 (dd, 1H) ; 8,39 (dd, 1H) ; 8,97 (d, 1H) ;
5 10,34 (d, 1H).

Etape 13c : 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinolylméthanol.

Une suspension de quinoléine-carbaldéhyde obtenu selon l'étape 13b (9 g ; 39 mmol) dans du méthanol (400 ml) est traitée par du borohydrure de sodium (2 g ; 53 mmol) à température ambiante pendant 0,5 h. L'excès de borohydrure est détruit par de l'acide
10 acétique (2 ml) et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu, repris dans l'acétate d'éthyle (500 ml), est lavé séquentiellement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%, avec de l'eau, et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium, est concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans du
15 1,2-dichloroéthane pour donner le quinolylméthanol attendu, un solide beige (P_f : 166,5-167 °C).

IR (KBr) : 871, 1038, 1253, 1513 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 4,67 (d, 2H) ; 5,80 (t, 1H) ; 8,01 (dd, 1H) ;
8,22 (dd, 1H) ; 8,48 (s, 1H).

20 **Etape 13d : (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

On traite le quinolylméthanol obtenu à l'étape 13c avec du (+)-EHHOPD selon la procédure de l'étape 1h. On obtient un solide blanc.

IR (KBr) : 871, 1261, 1512, 1579, 1654, 1746 cm^{-1} .

25 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,44 (d, 1H) ;
5,26 (s, 2H) ; 5,39 (d, 2H) ; 5,52 (d, 1H) ; 5,99 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ;
8,15 (dd, 1H) ; 8,23 (dd, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

30 **Etape 13e : (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

Le produit de l'étape 13d (100 mg; 0,25 mmol) est dissous dans un mélange d'eau (1,33 ml) et d'acide sulfurique à 95% (1 ml). On ajoute à cette solution du sulfate de fer (II) heptahydraté (28 mg; 0,10 mmol); du valéraldéhyde (0,17 ml ; 1,60 mmol) et l'on refroidit la solution résultante par un bain de glace. Le milieu réactionnel est alors

- 5 traité au goutte à goutte par du peroxyde d'hydrogène à 30% (0,38 ml; 1 mmol); agité pendant 5 h à température ambiante, puis dilué à l'eau (50 ml) et extrait au dichlorométhane (4 x 50 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne

pression (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 5/95) pour donner le solide attendu (P_f > 275 °C).

IR (KBr) : 1656, 1748, 3385 cm⁻¹.

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 0,94 (t, 3H) ; 1,47 (q, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,83 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,16 (m, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,13 (m, 1H) ; 8,32 (m, 1H).

Exemple 14 : (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

- 15 Le produit de l'étape 13d est traité par du phénylacétaldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 275 °C (déc.)).

IR (KBr) : 1656, 1707, 1749 cm⁻¹.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,64 (s, 2H) ; 5,19 (d, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 7,26 (m, 4H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,15 (t, 1H) ; 8,31 (t, 1H).

Exemple 15 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

- 25 Le produit de l'étape 13d est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 250 °C).

IR (KBr) : 1656, 3425 cm⁻¹.

- RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,04 (t, 3H) ; 1,70 (q, 2H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 8,12 (m, 1H) ; 8,34 (m, 1H).

- 30 **Exemple 16 :** (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'étape 13d est traité avec du propionaldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f > 275 °C).

IR (KBr) : 1656, 1725, 3308 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,28 (t, 3H) ; 1,83 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,19 (q, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,35 (m, 1H).

5 **Exemple 17 :** (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'étape 13d est traité avec du 3-triméthylsilylpropanal (obtenu suivant Sarkar, T. K., et coll., *Tetrahedron* (1990), vol. 46, p. 1885) selon une procédure
10 similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 276 °C).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,14 (s, 9H) ; 0,86 (m, 5H) ; 1,83 (q, 2H) ; 3,07 (m, 3H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,26 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,34 (s, 1H) ; 8,14 (m, 2H).

15 **Exemple 18 :** (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On procède avec la 3,5-difluoroaniline selon les étapes 13a à 13c et l'on traite le quinolylméthanol ainsi obtenu avec du (+)-EHHOPD selon la procédure de l'étape 1h. On obtient un solide blanc (P_f 227 °C (déc.)).

20 IR (KBr) : 1638, 1748, 3310 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,26 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 8,82 (s, 1H).

25 **Exemple 19 :** (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 18 est traité avec du valéraldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 190 °C).

IR (KBr) : 1657, 1751, 3385 cm^{-1} .

30 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 0,96 (t, 3H) ; 1,49 (q, 2H) ; 1,66 (q, 2H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,67 (t, 1H) ; 7,78 (d, 1H).

Exemple 20 : (5R)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 18 est traité avec du propionaldéhyde selon une procédure
5 similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 255 °C).

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,33 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ;
3,29 (m, 2H) ; 3,57 (d, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,35 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ;
6,04 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,69 (m, 1H) ; 7,80 (m, 1H).

**Exemple 21 : (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-
10 1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

La (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino
[1,2-b]quinoléine-3,15-dione (obtenue selon la procédure décrite dans la demande de
brevet PCT WO 97/00876) est traitée avec du butyraldéhyde selon une procédure
similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 265 °C (déc.)).

15 IR (KBr) : 1590, 1653, 3287 cm^{-1} .

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,06 (t, 3H) ; 1,73 (q, 2H) ; 1,82 (q, 2H) ;
3,06 (d, 1H) ; 3,19 (t, 2H) ; 3,48 (d, 1H) ; 5,24 (s, 2H) ; 5,31 (d, 1H) ;
5,54 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ;
8,15 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H).

**Exemple 22 : (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-
20 4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-
b]quinoléine-3,15-dione.**

La (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino
[1,2-b]quinoléine-3,15-dione (obtenue selon la procédure décrite dans la demande de
25 brevet PCT WO 97/00876) est traitée avec du 3-triméthylsilylpropanal (obtenu suivant
Sarkar, T. K., et coll., *Tetrahedron* (1990), vol.46, p. 1885) selon une procédure
similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f > 250 °C).

IR (KBr) : 1655, 1753, 3420 cm^{-1} .

30 RMN 1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,11 (s, 9H) ; 0,88 (t, 3H) ; 0,91 (m, 2H) ; 1,89 (q, 2H) ;
3,07 (d, 1H) ; 3,12 (m, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,33 (d, 1H) ;
5,41 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,73 (t, 1H) ;
7,82 (t, 1H) ; 8,15 (s, 1H).

Exemple 23 : (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 2 est traité avec du valéraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 235-236 °C).

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 0,95 (t, 3H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,67 (m, 2H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,20 (t, 2H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,64 (t, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,36 (dd, 1H).

Exemple 24 : (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 2 est traité avec du propionaldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,31 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,22 (q, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,24 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,64 (t, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,37 (dd, 1H).

Exemple 25 : (5*R*)-5-Ethyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure d'isopentylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide (P_f 263 °C).

IR (KBr) : 1655, 1743, 3343 cm^{-1} .

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,00 (d, 6H) ; 1,54 (m, 2H) ; 1,79 (m, 1H) ; 1,82 (m, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,14 (m, 2H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 5,99 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,82 (t, 1H) ; 8,12 (d, 1H) ; 8,19 (d, 1H).

Exemple 26 : (5*R*)-5-éthyl-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 4-fluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 27 : (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,6-difluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

15 **Exemple 28 :** (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 3,5-difluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 29 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 3,4,5-trifluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 30 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,4,6-trifluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 31 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-
10 *b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

15 **Exemple 32 :** (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-
b]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 33 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-
b]quinoléine-3,15-dione.

25 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 4-fluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 34 : (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,6-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

10 **Exemple 35 :** (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,5-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 36 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,4,5-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

25 **Exemple 37 :** (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,4,6-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 38 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 39 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 40 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 4-fluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

25 **Exemple 41 :** (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,6-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 42 : (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,5-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 43 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,4,5-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 44 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,4,6-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 45 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 46 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 47 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 4-fluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 48 : (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,6-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

25 **Exemple 49 :** (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,5-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 50 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,4,5-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 51 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,4,6-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 52 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 53 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 54 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 55 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 4,4,4-trifluorobutyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 56 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 4-méthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 57 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'exemple 2 est traité avec de l'hexanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 58 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 3-phénylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 59 : (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'exemple 2 est traité avec de l'undécanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 60 : (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 3-cyclohexylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 61 : (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 4,4-diméthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 62 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'étape 13d est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 63 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 4,4,4-trifluorobutyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 64 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 4-méthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 65 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'étape 13d est traité avec de l'hexanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 66 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 3-phénylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 67 : (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'étape 13d est traité avec de l'undecanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 68 : (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 3-cyclohexylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 69 : (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 4,4-diméthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 70 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 71 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 4,4,4-trifluorobutyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 72 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 4-méthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 73 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'exemple 18 est traité avec de l'hexanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 74 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 3-phénylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 75 : (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'exemple 18 est traité avec de l'undécanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 76 : (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 3-cyclohexylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 77 : (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 4,4-diméthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Procédure

Des cellules HT29 d'adénocarcinome de colon humain sont cultivées en mono-couche, à 37 °C dans une atmosphère humidifiée contenant 95% d'air et 5% de CO₂, dans un milieu essentiel modifié de Earle à 4,5 g/l (Gibco, Paisley, Royaume-Uni); complété avec 10% de sérum de veau fœtal inactivé, 2 mM de glutamine, et 50 µg/ml de gentamycine (Gibco, Paisley, Royaume-Uni).

Environ 2000 cellules sontensemencées avec le milieu de culture ci-dessus dans les puits d'une microplaque (96 puits, fond plat) et incubées pendant 24 h. Des solutions dans le *N,N*-diméthyl-acétamide (DMA) de chacun des exemples de l'invention, diluées dans le milieu de culture de façon à ce que la concentration finale de DMA soit de 0,1% (v/v), sont ajoutées aux cultures en plaque, pour obtenir des gammes de concentration finale allant de 1×10^{-13} à 1×10^{-5} M, et les cellules sont incubées pendant 72 h.

Le réactif de marquage WST1, (Boehringer Mannheim, Germany) est alors ajouté dans chaque puit à une concentration finale de 9%, et les cellules sont incubées pendant 2 h à 37 °C. Cette étape permet à la déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes de convertir le sel de tétrazolium orangée WST1 en formazan pourpre. Les solutions colorée résultantes sont quantifiées par détection à double faisceaux (450 et 690 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre multi-cuves à balayage.

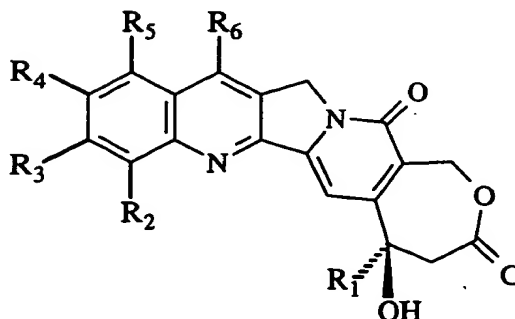
20 *Résultats*

Les résultats consignés dans le tableau qui suit sont exprimées en termes de concentration inhibitrice à 50% (IC₅₀, en nM), accompagnée d'un intervalle de confiance. On appréciera les activités inhibitrices de la prolifération des cellules HT29 d'adénocarcinome de colon humain obtenues avec les exemples de l'invention, ces activités étant, de façon inattendue, supérieures à l'activité du composé de référence, décrit dans la demande de brevet PCT WO 97/000876.

Exemple	substituants (formule générale (I))						activité biologique	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	IC ₅₀ (nM)	intervalle de confiance
<i>Référence</i>	<i>Et</i>	H	H	H	H	H	30	24 - 39
2	Et	H	F	H	H	H	2,5	1,0 - 7,2
5	Et	H	H	H	H	Bu	16	11 - 23
6	Et	H	H	H	H	Et	12	9 - 14
7	Et	H	H	H	H	Ph	13	8 - 19
9	Et	H	H	H	H	4-Me-Ph	11	8 - 15
11	Et	H	F	F	H	Ph	12	7 - 21
13	Et	H	F	F	H	Bu	8,5	4 - 16
15	Et	H	F	F	H	Pr	11	7 - 17
16	Et	H	F	F	H	Et	2,1	1,5 - 2,7
17	Et	H	F	F	H	(CH ₂) ₂ TMS	5,0	1,7 - 16
18	Et	H	F	H	F	H	2,2	1,4 - 3,3
20	Et	H	F	H	F	Et	8	4,7 - 15
22	Et	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ TMS	8,6	3 - 26
23	Et	H	F	H	H	Bu	9,5	5 - 17
24	Et	H	F	H	H	Et	3,5	2,3 - 5,4

REVENDICATIONS

1. Produit caractérisé en ce qu'il est de formule générale (II) représentée ci-dessous :



(II)

dans laquelle

- 5 R_1 représente un radical alkyle inférieur ;
 R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
 R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12
 10 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;
 R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 15 m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque R_2 représente H, R_6 représente un radical $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$ ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 12 atomes de carbone ;

ou sel dudit produit.

20 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_6 représente un radical $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_1 représente un radical éthyle.

4. Produit caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des produits suivants :

- (5*R*)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-cyclohexyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-10-chloro-5-éthyl-12-(2-fluorophényl)-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 30

- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-10 1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-20 1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou d'un sel dudit produit.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des produits suivants :

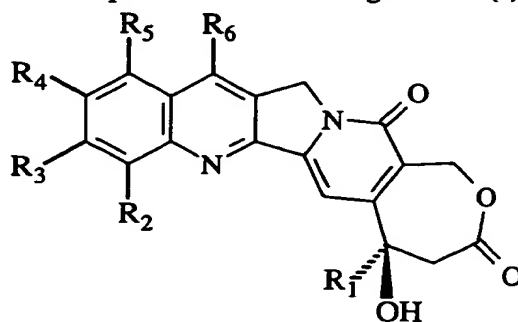
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou d'un sel dudit produit.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des produits suivants :

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 ou d'un sel dudit produit.

7. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I),



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle inférieur ;

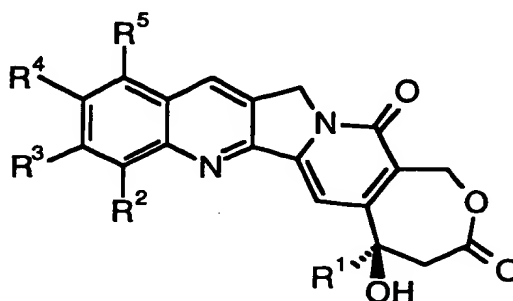
R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

5 R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;

10 R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule



15

(IV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, dans un milieu fortement acide, en présence d'un sel de fer (III) et d'un précurseur du radical libre R_6^{\cdot} , de préférence R_6-CHO , par une solution contenant des radicaux hydroxyde ou alkoxyde.

20 8. A titre de médicament, produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit .

9. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 6.

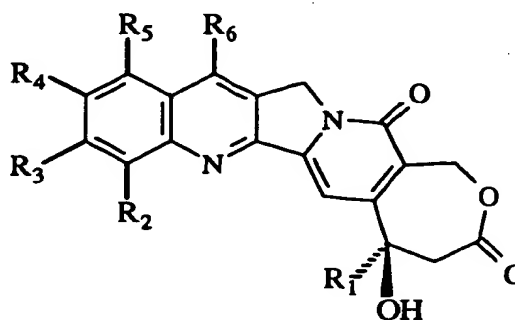
10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

11. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments antiviraux.

12. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments antiparasitaires.

La présente demande a pour objet une nouvelle famille d'analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine de formule générale (I) décrite plus loin. Elle a aussi pour objet des nouveaux analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine dont l'activité biologique, exprimée par exemple en termes de concentrations inhibitrices de la prolifération de colonies cellulaires tumorales, est, de façon inattendue, supérieure à l'activité des composés déjà connus. Enfin, elle a pour objet les composés précédemment cités à titre de médicaments, leur utilisation pour fabriquer des médicaments ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention concerne tout d'abord les composés de formule générale (I)



(I)

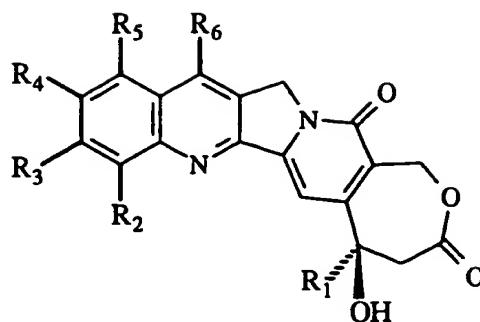
dans laquelle

- R₁ représente un radical alkyle inférieur ;
- R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
- R₆ représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou (CH₂)_mSiR₇R₈R₉, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;
- R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque R₃ et R₄ représentent deux atomes de fluor ou deux atomes d'hydrogène, R₆ ne représente pas H ;

ou les sels de ces derniers.

Les composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R₁ représente un radical alkyle inférieur ;

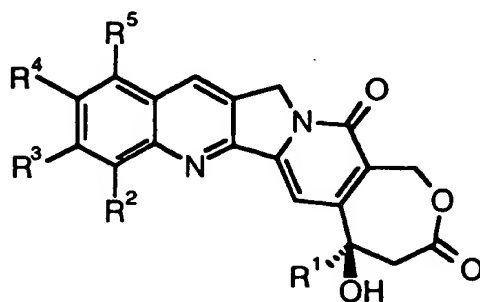
5 R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

R₆ représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12
atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur,
hydroxy alkyle inférieur, nitro ou (CH₂)_mSiR₇R₈R₉, ou encore un
radical aryle ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le
groupe aryle, dans lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un
groupe hydroxy ou un atome halogène ;

R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou
ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

15 peuvent aussi être obtenus par un procédé nouveau, caractérisé en ce que l'on traite un
composé de formule

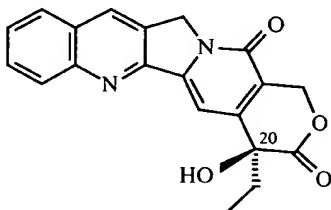


(IV)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

New optically pure analogues of camptothecin
and their preparation process

Camptothecin is a natural compound which has been isolated for the first time from the leaves and the bark of the Chinese plant called *camptotheca acuminata* (see Wall et al. J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). Camptothecin is a pentacyclic compound constituted by an indolizino[1,2-b]quinoline fragment fused with an α -hydroxylactone with six members. The carbon in position 20 which carries the α -hydroxy group is asymmetrical and confers a rotatory power on the molecule. The natural form of camptothecin has an absolute "S" configuration as regards the carbon 20 and corresponds to the following formula::



Camptothecin has an anti-proliferative activity in several cancerous cell lines, including the cell lines of human tumors of the colon, lung and breast (Suffness, M et al: The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). It is suggested that the anti-proliferative activity of camptothecin is related to its inhibitory activity on DNA topoisomerase I.

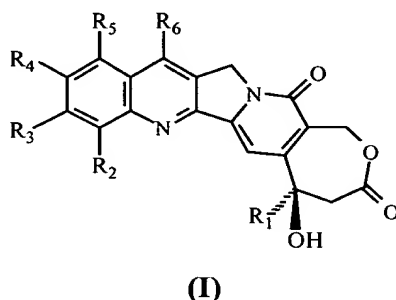
It has been indicated that α -hydroxylactone was an absolute requirement both for the *in vivo* and *in vitro* activity of camptothecin (Camptothecins: New Anticancer Agents, Putmesil, M et al, ed., p. 27 (CRC Press, 1995); Wall M. et al, Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg et al, J. Med. Chem. 32:715 (1982) and Crow et al, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). More recently, the Applicant has perfected a new class of analogues of camptothecin, in which β -hydroxylactone replaces the natural α -hydroxylactone of camptothecin (cf. Patent Applications WO 97/00876, WO 98/28304 and WO 98/28305).

A subject of the present Application is a new family of β -hydroxylactonic analogues of camptothecin of the general formula (I) described below. A subject is also new β -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

hydroxylactonic analogues of camptothecin, the biological activity of which, expressed for example in terms of inhibitory concentrations on the proliferation of tumoral cell colonies, is, unexpectedly, superior to the activity of compounds which are already known. Finally, a subject of the invention is the compounds previously mentioned as
 5 medicaments, their use for the production of medicaments as well as pharmaceutical compositions containing them.

The invention firstly relates to the compounds of general formula (I)



in which

10 R_1
 R_2, R_3, R_4 and R_5
 R_6

represents a lower alkyl radical;
 represent, independently, H or a halogen atom;
 represents H, a linear or branched alkyl radical
 containing 1 to 12 carbon atoms, a cycloalkyl, lower
 cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl, nitro or
 15 $(CH_2)_m SiR_7 R_8 R_9$ radical, or also an aryl, or lower
 aryl alkyl radical, substituted or non substituted on
 the aryl group in which the substituent is a lower
 alkyl, a hydroxy group or a halogen atom;
 R_7, R_8 and R_9 represent, independently, H or a linear or branched
 20 alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms;
 m is an integer comprised between 0 and 6;

it being understood that when R_3 and R_4 represent two fluorine atoms or two hydrogen atoms, R_6 does not represent H;

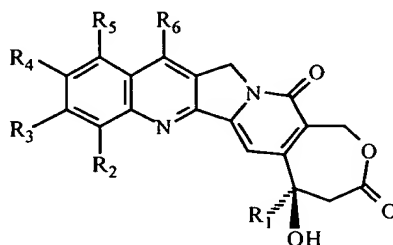
or the salts thereof.

25 By lower alkyl radical is meant in the present Application a linear or branched alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms. The term cycloalkyl designates a ring with 3 to 7 carbons, such as for example the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl groups. The term aryl designates a mono-, di- or tricyclic hydrocarbon compound with

THIS PAGE BLANK (USPTO)

at least one aromatic ring, each ring containing a maximum of 7 members, such as for example phenyl, naphthyl, anthracyl, biphenyl or indenyl. The term halo signifies chloro, bromo, iodo or fluoro. The terms lower cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl and lower aryl alkyl refer to radicals in which the alkyl chain can be linear or branched
5 and contains 1 to 6 carbon atoms.

The invention relates in particular to the compounds of general formula (II)



(II)

in which

R₁
10 R₂, R₃, R₄ and R₅
R₆

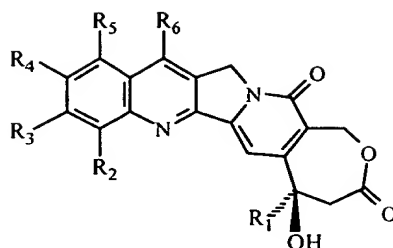
represents a lower alkyl radical;
represent, independently, H or a halogen atom;
represents H, a linear or branched alkyl radical
containing 1 to 12 carbon atoms, a cycloalkyl, lower
cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl, nitro or
(CH₂)_mSiR₇R₈R₉ radical, or also an aryl, or lower
15 aryl alkyl radical, substituted or non substituted on
the aryl group in which the substituent is a lower
alkyl, a hydroxy group or a halogen atom;
represent, independently, H or a linear or branched
alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms;
20 m
is an integer comprised between 0 and 6;

it being understood that when R₂ represents H, R₆ represents a (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ radical
or a linear or branched alkyl radical containing 7 to 12 carbon atoms;

or the salts thereof.

The invention relates more particularly to the compounds of general formula (III)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(III)

in which

R_1

represents a lower alkyl radical;

R_2, R_3, R_4 and R_5

represent, independently, H or a halogen atom;

5 R_6

represents $(CH_2)_m SiR_7R_8R_9$;

R_7, R_8 and R_9

represent, independently, H or a linear or branched alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms;

m

is an integer comprised between 0 and 6;

or the salts thereof.

- 10 Particularly preferred compounds for the invention are those for which R_1 represents an ethyl radical, as well as those for which R_3 represents a halogen atom and in particular a fluorine atom.

The invention relates in particular to the following compounds described in the examples:

- 15 - (5*R*)-5-ethyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- 20 - (5*R*)-5-ethyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-12-benzyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5,12-diethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-12-cyclohexyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(4-methylphenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-10-chloro-5-ethyl-12-(2-fluorophenyl)-5-hydroxy-12-(4-methylphenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-benzyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-10 1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-15 1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-10 1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-20 1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

5 - (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

or the salts thereof.

10 The invention more particularly relates to the following compounds:

- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5,12-diethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

15 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

20 - (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

25 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

5 - (5*R*)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

or the salts thereof.

The invention most particularly relates to the following compounds:

10 - (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

15 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

20 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

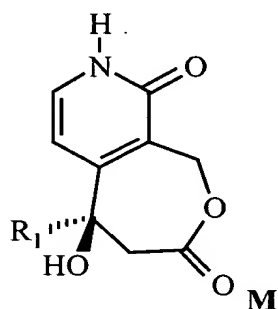
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

25 - (5*R*)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

or the salts thereof.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

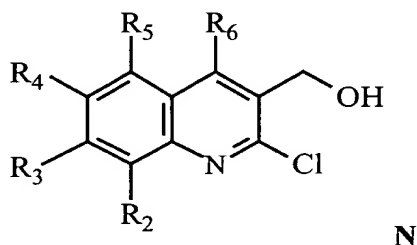
Then again, the invention relates to a key intermediate for the synthesis of compounds of general formula (I), namely a product of general formula



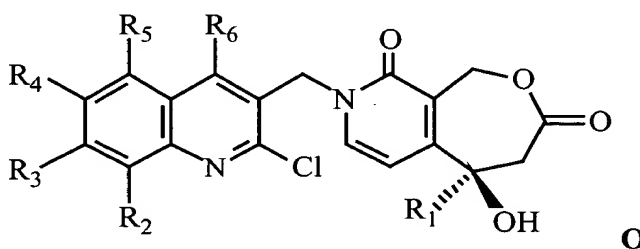
in which R₁ has the meaning indicated above. Preferably, R₁ represents an ethyl radical.

5 The compounds of general formula (I) can be prepared in the following manner:

- the compound of formula **M** is coupled with a compound of formula



in which R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ have the meaning indicated above, to produce the compound of formula



10

in which R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ have the meaning indicated above.

- compound **O** is then cyclized to produce the compound of formula (I).

The formation of compounds **O** starting from the compounds of general formulae **M** and **N** is carried out by a treatment known to a person skilled in the art under the name of Mitsunobu's reaction (refer to Mitsunobu, O. et al. *Synthesis*, p.1 (1981)). The hydroxyl function of compound **N** is displaced by a nucleophile such as compound **M** or

15

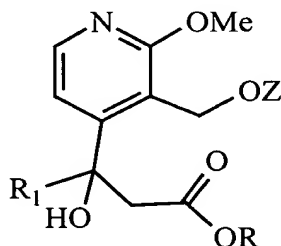
THIS PAGE BLANK (USPTO)

a deprotonated derivative of the latter, by a treatment with a phosphine, for example triphenylphosphine, and an azodicarboxylate derivative, for example diethyl or diisopropyl azodicarboxylate, in an aprotic solvent such as, for example, tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide. The cyclization of compounds **O** to
5 produce the compounds of formula (I) is preferably carried out in the presence of a palladium catalyst (for example palladium diacetate) under basic conditions (provided for example by an alkaline acetate optionally combined with a phase transfer agent, such as, for example, tetrabutylammonium bromide), in an aprotic solvent such as acetonitrile or *N,N*-dimethylformamide, at a temperature comprised between 50°C and
10 120°C (R. Grigg et al., *Tetrahedron* **46**, page 4003 (1990)).

The invention also offers, as a new industrial product, a compound of general formula **M** as defined previously. This product can be used for the manufacture of medicaments.

The compound of formula **M** is prepared according to a new process which is part of the invention and includes the following successive stages:

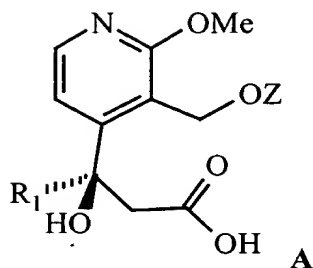
15 - a racemic ester represented below



in which R₁ has the meaning indicated above, R is a lower alkyl and Z a protective group of the alcohol function (for its preparation, see in particular the Patent Application WO 97/00876) is converted to the corresponding carboxylic acid;

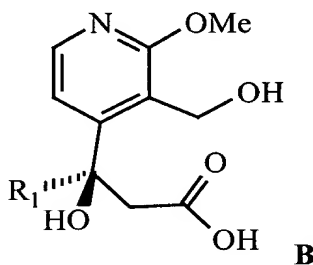
20 - this compound is then subjected to an operation which separates the enantiomers, known to the person skilled in the art under the name of resolution (cf Jacques, et al., "*Enantiomers, Racemates and Resolution*", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991), and which allows an enantiomerically enriched compound of general formula

THIS PAGE BLANK (USPTO)



to be obtained, in which R_1 and Z have the meaning indicated above;

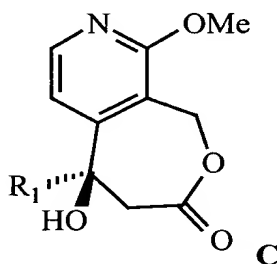
- the alcohol function of the compound of general formula **A** is then deprotected to produce the product of general formula



5

in which R_1 has the meaning indicated above,

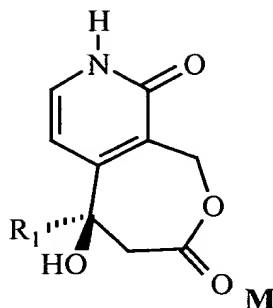
- the compound of general formula **B** is then cyclized in order to obtain the compound of general formula



10 in which R_1 has the meaning indicated above,

- finally, the methoxy group of the compound of general formula **C** is converted to carbonyl in order to obtain a compound of general formula

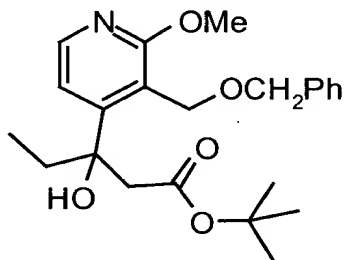
THIS PAGE BLANK (USPTO)



in which R₁ has the meaning indicated above.

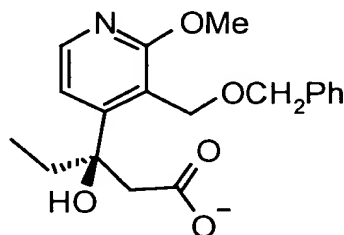
In the particular case where R₁ represents an ethyl group, R represents a *tert*-butyl and Z represents a benzyl group, the compound of formula **M** is synthesized according to the process constituted by the following successive stages:

- the racemic *t*-butyl ester represented below (for its preparation, refer in particular to the Patent Application WO 97/00876)



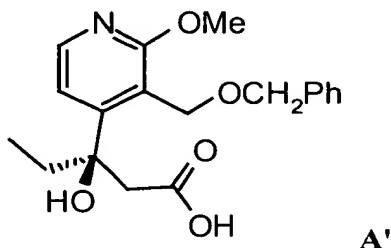
is treated with trifluoroacetic acid for 18 hours at ambient temperature to produce the corresponding carboxylic acid;

- the quinidine salt of 3-(3-benzyloxymethyl-2-methoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoic acid is heated at a temperature greater than 30°C, and preferably approximately 50°C in isopropyl alcohol, before the reaction medium is allowed to cool down to ambient temperature so that the (+) enantiomer salt of 3-(3-benzyloxymethyl-2-methoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoic acid crystallizes whilst the (-) isomer salt, the anion of which is represented below, remains in solution

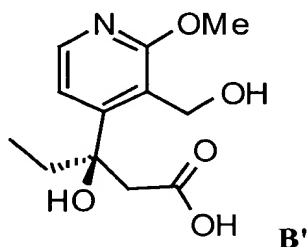


THIS PAGE BLANK (USPTO)

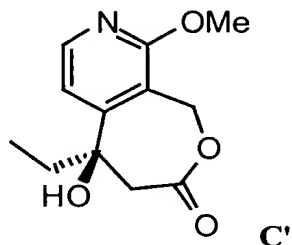
- the solution in isopropyl alcohol of the (-) enantiomer salt of 3-(3-benzyloxymethyl-2-methoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoic acid is concentrated and treated with hydrochloric acid to produce the compound of formula



- 5 - compound A' is then put in contact with palladium in the presence of a hydrogen source to produce the debenzylated product of formula

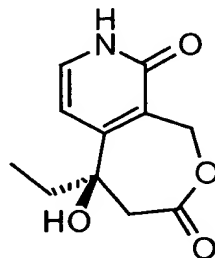


- the compound of formula B' is then cyclized in order to obtain the compound of formula



10

- finally, the methoxy group of the compound of formula C' is converted to carbonyl in order to obtain (+)-5-ethyl-5-hydroxy-1,3,4,5,8,9-hexahydrooxepino[3,4-c]pyridin-3,9-dione (or (+)-EHHOPD) represented below.



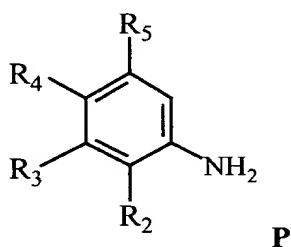
(+)-EHHOPD

15

THIS PAGE BLANK (USPTO)

For the process described above, the reaction leading from the compound of formula **A'** to the compound of formula **B'** preferably takes place in methanol, and preferably by heating the reaction medium to about 40°C after the addition of ammonium formate. The cyclization of the compound of formula **B'** to produce compound **C'** can be carried out in THF, preferably at a temperature of about 50°C, while the reaction will preferably be carried out at ambient temperature with acetonitrile as solvent in the reaction leading from the compound of formula **C'** to (+)-EHHOPD.

The compounds of formula **N**, in which R_6 is a hydrogen atom and R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, can be obtained from anilines of formula



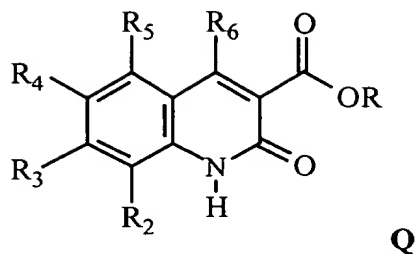
10

in which R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, according to the following process: an aniline of formula **P** is *N*-acetylated by treatment with an acetylating agent such as, for example, acetic anhydride. The acetanilide thus obtained is treated at a temperature comprised between 50°C and 100°C, preferably about 75°C, with a reagent known to a person skilled in the art under the name Vilsmeier's reagent (obtained by the action of phosphoryl oxychloride on *N,N*-dimethylformamide at a temperature comprised between 0°C and 10°C) to produce the corresponding 2-chloro-3-quinolinecarbaldehyde (for example, refer to Meth-Cohn et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981); Meth-Cohn et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981); and Nakasimhan et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 112 p.4431 (1990)). This intermediate is easily reduced to the corresponding quinolylmethanol of formula **N**, under standard conditions known to a person skilled in the art such as treatment in an alcoholic solvent (for example methanol) with sodium borohydride at a temperature comprised between 0°C and 40°C.

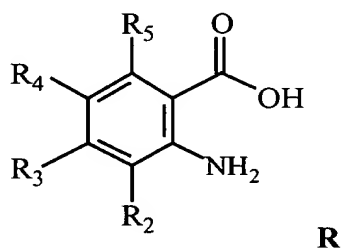
15

25 The compounds of formula **N** in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 have the meaning indicated above, can also be obtained from carboxylated quinolones of formula

THIS PAGE BLANK (USPTO)



- in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 have the meaning indicated above, according to the following process: a quinolone of formula **Q** is chlorinated to produce the corresponding chloroquinoline, the carboxylated function of which is reduced to produce the compound of general formula **N**. The chlorination can be carried out with a chlorophosphine oxide such as phosphorus oxychloride or chlorodiphenylphosphine oxide, pure or in the presence of an inert aprotic cosolvent such as toluene or chloroform, at a temperature comprised between 50°C and 120°C. The chlorination is preferably carried out with an excess of phosphorus oxychloride at 80°C. The reduction can be carried out with an aluminium hydride in an aprotic solvent such as diethyl ether, *tert*-butylmethyl oxide, tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform, trichloroethane or toluene, at a temperature comprised between 0°C and 50°C. The reduction is preferably carried out with diisobutylaluminium hydride in dichloromethane at ambient temperature.
- 15 The compounds of formula **Q**, in which R_6 is a hydrogen atom and R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, can be obtained from anthranilic acids of formula

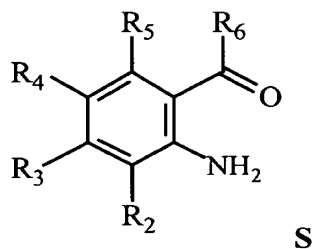


- in which R_6 is a hydrogen atom and R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, according to the following process: an acid of formula **R** is reduced to produce the corresponding benzyl alcohol. The alcohol function of the intermediate thus obtained is protected selectively in order to leave the amine function intact. The resulting aniline is acylated with a derivative of malonic acid. The previously protected alcohol function is deprotected, then oxidized to produce the corresponding carbonyl function, and the intermediate thus obtained is subjected to an intermolecular process according to a reaction known to a person skilled in the art under the name of Knoevenagel's condensation, to produce carboxylated quinolones of formula **Q**, in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

which and R_6 is a hydrogen atom and R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above. The reduction of the acid to alcohol can be carried out by a metallic hydride in an inert aprotic solvent at a temperature comprised between 0°C and 50°C , and preferably by a mixed hydride of lithium and aluminium in tetrahydrofuran at ambient temperature. The protection of the intermediate benzyl alcohol can be carried out according to the general methods known to the person skilled in the art (Greene T, et al., *"Protective groups in Organic Synthesis"*, 2nd edition, Wiley, New-York, 1991) or also with a silyl chloride in the presence of a base, in an aprotic solvent at a temperature comprised between 0°C and 50°C , and preferably by *tert*-butyldiphenylsilyl chloride in the presence of imidazole, in dimethylformamide at ambient temperature. Acylation can be carried out with a malonic derivative such as ethylmalonyl chloride or methyl malonate in the presence of a base such as triethylamine or 4-dimethylaminopyridine in an aprotic solvent such as acetonitrile, tetrahydrofuran or toluene at a temperature comprised between 0°C and 110°C , and preferably with ethylmalonyl chloride in acetonitrile at ambient temperature in the presence of triethylamine. Deprotection can be carried out according to the protective group of the benzyl alcohol previously chosen (Greene, T.) and in the case of silylated ether by a fluoride ion source such as cesium or potassium fluoride in the presence of a phase transfer agent, or also tetrabutylammonium fluoride in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran at a temperature comprised between 0°C and 50°C and preferably at ambient temperature. The oxidation can be carried out in the presence of chromium (VI) salts carrying pyridyl ligands, by Swern's reagent, or also by pyridine-sulphur trioxide complex in dimethyl sulphoxide in the presence of triethylamine, and preferably by pyridinium dichromate in dichloromethane at ambient temperature. Knoevenagel's intermolecular condensation can be carried out spontaneously or in solution in the presence of a base, and preferably in dichloromethane in the presence of triethylamine at ambient temperature.

The compounds of formula **Q**, in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 have the meaning indicated above, can be obtained from aminoketones of formula

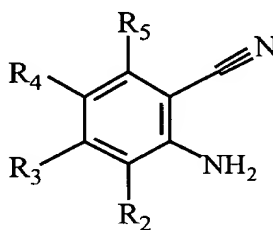


in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 have the meaning indicated above, according to the following process: an aminoketone **S** is acylated with a derivative of malonic acid and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

the intermediate thus obtained is subjected to an intermolecular process according to a reaction known to a person skilled in the art under the name of Knoevenagel's condensation to produce carboxylated quinolones of formula **Q**. Acylation can be carried out with a malonic derivative such as ethylmalonyl chloride or methyl malonate in the presence of a base such as triethylamine or 4-dimethylamino-pyridine in an aprotic solvent such as acetonitrile, tetrahydrofuran or toluene at a temperature comprised between 0°C and 110°C, and preferably with ethylmalonyl chloride in acetonitrile at ambient temperature in the presence of triethylamine. Knoevenagel's intermolecular condensation can be carried out spontaneously or in solution in the presence of a base, and preferably in acetonitrile in the presence of sodium ethylate at ambient temperature.

The aminoketones of formula **S**, in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 have the meaning indicated above, can be obtained from ortho-aminated benzonitriles of formula



in which R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, by treatment with a Grignard's reagent of formula $R_6\text{-MgX}$, where X is a halogen and R_6 has the meaning above according to methods known to the person skilled in the art.

The aminoketones of formula **S**, in which R_6 is an aryl radical and R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, can be obtained from anthranilic acids of formula **R** described above, by treatment with benzoyl chloride under reflux to produce a benzoxazone which can be converted in the presence of Grignard's reagent of formula $R_6\text{-MgX}$, where X is a halogen and R_6 is an aryl radical to the corresponding ortho-aminated benzophenone, which can be debenzoylated by reagents such as, for example, hydrogen bromide in solution in water or in glacial acetic acid.

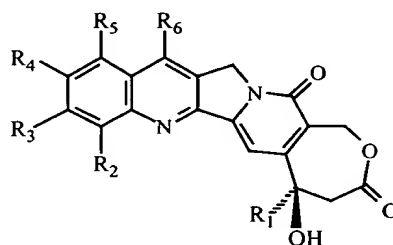
The aminoketones of formula **S**, in which R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 have the meaning indicated above, can be obtained from anilines of formula **P** in which R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, according to the following process: The nitrogen atom of an aniline of formula **P** is acylated with an agent conferring an ortho-directive character in the aryl metallation reaction, and the compound thus obtained is metalated, then treated with an aldehyde of formula $R_6\text{-CHO}$ in which R_6 has the meaning above.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The process is then completed by oxidation of the alcoholic intermediate thus obtained, then by release of the nitrogenous function to produce an aminoketone of formula S. For this process, passage to the ortho-directive function can be obtained by treating an aniline **P** with a bicing agent and preferably by di-*tert*-butyl dicarbonate in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran, dioxane or dimethoxyethane at reflux temperature. The metallation can be obtained by treatment with a lithiated reagent such as *tert*-butyllithium, *sec*-butyllithium, mesityllithium, or, in the presence of tetramethyl-ethylenediamine, *n*-butyllithium, and preferably *n*-butyllithium in the presence of tetramethyl-ethylenediamine, in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran, dioxane or dimethoxyethane, at a temperature comprised between -80°C and 0°C. Oxidation can be carried out in the presence of chromium (VI) salts carrying pyridyl ligands, by Swern's reagent, or also by the pyridine-sulphur trioxide complex in dimethylsulphoxide in the presence of triethylamine, and preferably by pyridinium dichromate in dichloromethane under reflux. The nitrogenous function can be obtained by treatment in acid medium, and preferably by trifluoroacetic acid in dichloromethane at ambient temperature.

Analogues of intermediate compounds of type **N** have been described previously and in particular in the PCT Application WO 95/05427.

The compounds of formula **(I)**



(I)

in which

R_1

R_2, R_3, R_4 and R_5

R_6

represents a lower alkyl radical;

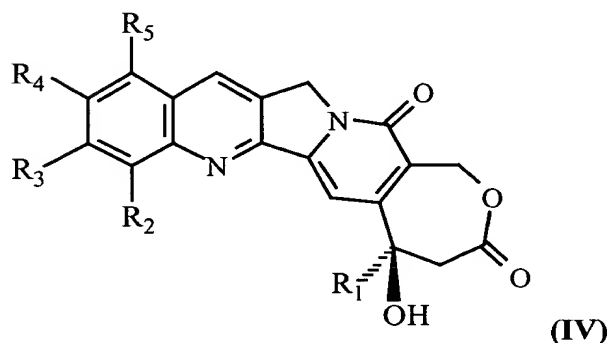
represent, independently, H or a halogen atom;

represents H, a linear or branched alkyl radical containing 1 to 12 carbon atoms, a cycloalkyl, lower cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl, nitro or $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$ radical, or also an aryl or lower aryl alkyl radical, substituted or non substituted, in which the substituent is a lower alkyl, a hydroxy group or a halogen atom;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

R_7 , R_8 and R_9 represent, independently, H or a linear or branched alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms;
 m is an integer comprised between 0 and 6;

can also be obtained by a new process, characterized in that a compound of formula



in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, is treated in a strongly acid medium in the presence of an iron (III) salt and a precursor of the free radical R_6^{\bullet} , by a solution containing hydroxide or alkoxide radicals.

- Although the prior art mentions the use of a similar reaction for the analogues of camptothecines containing an α -hydroxylactone (Sawada, S., et al., *Chem Pharm. Bull.*, (1991), vol. **39**, p. 2574); PCT Application WO 98/35940), its use for the analogues of camptothecines such as the compounds of formula (IV) containing a β -hydroxylactone, has not been foreseen and is unexpected, because in strongly acid medium, a ternary and benzylic hydroxyl function, in position β with regard to a carboxylic function, is generally eliminated to produce the corresponding olefine (Nagasawa, et al. *Heterocycles* 1989, vol. **28**, p. 703; Kimura, H. et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1982, vol. **30**, p. 552; Fujita, T. et al., *J. Appl Chem Biotechnol.* 1982, vol. **32**, p. 421; Miller, R. E., et al., *J. Org. Chem.* 1950, vol. **15**, p. 89; Fieser, L. F., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1948, vol. **70**, p. 3209).
- In the process above, the strongly acid medium can be provided by acids such as aqueous or non-aqueous trifluoroacetic acid or sulphuric acid and preferably aqueous sulphuric acid, the iron (III) salt will preferably be heptahydrated iron (III) sulphate, the free radical precursor will be an aldehyde of formula R_6 -CHO in which R_6 represents a lower alkyl, cycloalkyl, lower cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl, $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, or also a substituted or non substituted lower arylalkyl in which the substituent is a lower alkyl, a hydroxy group or a halogen atom, and the solution containing hydroxide or alkoxide radicals is provided by hydrogen peroxide or *tert*-butyl hydroperoxide, and preferably by hydrogen peroxide at 30 volumes.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The compounds of the present invention possess useful pharmacological properties. Therefore it follows that the compounds of the present invention have an inhibitory activity on topoisomerase I and/or II and an anti-tumoral activity. The state of the art suggests that the compounds of the invention have an anti-parasitic and/or anti-viral activity. The compounds of the present invention can thus be used in different therapeutic applications.

An illustration of the pharmacological properties of the compounds of the invention will be found hereafter in the experimental part.

The compounds can inhibit topoisomerase, for example of type I and/or II, in a patient, for example a mammal such as man, by administration to this patient of a therapeutically effective quantity of the compounds of the invention.

The compounds of the invention have an anti-tumoral activity. They can be used for the treatment of tumors, for example of tumors expressing a topoisomerase, in a patient by administration to said patient of a therapeutically effective quantity of one of the compounds of the invention. Examples of tumors or cancers include cancers of the oesophagus, the stomach, the intestines, the rectum, the oral cavity, the pharynx, the larynx, the lung, the colon, the breast, the cervix uteri, the corpus endometrium, the ovaries, the prostate, the testicles, the bladder, the kidneys, the liver, the pancreas, the bone, the connective tissues, the skin, for example melanomas, the eyes, the brain and the central nervous system, as well as cancer of the thyroid, leukemia, Hodgkin's disease, lymphomas other than those related to Hodgkin, multiple myelomas and others.

They can also be used for the treatment of parasitic infections by inhibition of the hemoflagellates (for example in trypanosomia or leishmania infections) or by inhibition of the plasmodia (such as for example in malaria), but also the treatment of viral infections or diseases.

These properties make the compounds of the invention suitable for pharmaceutical use. A subject of the present Application is also the compounds of the invention, and in particular the products of general formulae (I) or (II) as defined above as medicaments. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing at least one of the medicaments as defined above as an active ingredient.

Therefore the invention relates to pharmaceutical compositions containing a compound according to the invention or an addition salt with a pharmaceutically acceptable acid of it, in combination with a pharmaceutically acceptable support according to the chosen administration method (for example oral, intravenous, intraperitoneal, intramuscular,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

trans-dermic or sub-cutaneous). The pharmaceutical composition (for example therapeutic) can be in the form of a solid, liquid, liposome or lipidic micella.

The pharmaceutical composition can be in solid form, such as for example, powders, pills, granules, tablets, liposomes, gelatin capsules or suppositories. The pill, tablet or
5 gelatin capsule can be covered in a substance which is capable of protecting the composition from the action of gastric acid or enzymes in the stomach of the subject for a sufficient period of time to allow this composition to pass in a non-digested form into the small intestine of the latter. The compound can also be administered locally, for example, at the same location as the tumor. The compound can also be administered
10 according to a sustained release process (for example a sustained release composition or an infusion pump). The appropriate solid supports can be, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, magnesium carbonate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and wax. The pharmaceutical compositions containing a
15 compound according to the invention can also be presented in liquid form such as, for example, solutions, emulsions, suspensions or a sustained release formulation. The appropriate liquid supports can be, for example, water, organic solvents such as glycerol or glycols such as polyethylene glycol, similarly their mixtures, in varied proportions, in water.

20 A subject of the invention is also the use of the compounds of the invention for the preparation of medicaments intended to inhibit topoisomerases, and more particularly the topoisomerases of type I or of type II, medicaments intended to treat tumors, medicaments intended to treat parasitic infections, as well as medicaments intended to treat viral infections or diseases.

25 The dose of a compound according to the present invention envisaged for the treatment of the diseases or disorders mentioned above, varies according to the administration method, the age and body weight of the subject as well as the state of the latter and it will be decided definitively by the attending doctor or vet. Such a quantity determined by the attending doctor or vet is here called "effective therapeutic quantity".

30 Unless defined in another manner, all the technical and scientific terms used here have the same meaning as that commonly understood by an ordinary specialist in the field to which the invention belongs. Similarly, all publications, Patent Applications, all Patents and all other references mentioned here are incorporated by way of reference.

The following examples are presented to illustrate the above procedures and must in no
35 case be considered as a limit to the scope of the invention.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXPERIMENTAL PART:

Example 1: (5*R*)-5-ethyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

5 **Stage 1a. quinidinium (3*R*)- 3-(3-benzyloxymethyl-2-methoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoate.**

Tert-butyl 3-(3-benzyloxymethyl-2-methoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoate (obtained according to the method described in the Patent Application PCT WO 97/00876; 40 g; 100 mmol) is treated with trifluoroacetic acid (150 ml) and the reaction medium is agitated for 18 hours at 20°C, then concentrated under reduced pressure. The residue, 10 taken up in a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (200 ml), is washed with dichloromethane (2 x 100 ml) and the resulting solution is acidified to pH = 1 with 6 N hydrochloric acid, then extracted with dichloromethane (2 x 200 ml). The combined extracts are dried over magnesium sulphate and concentrated. The solution is dried over magnesium sulphate and concentrated. The racemic acid thus obtained (31.1 g; 15 90 mmol), taken up in isopropyl alcohol (30 ml), is treated with a quinidine solution (29.2 g; 90 mmol) in isopropyl alcohol (30 ml), and the resulting mixture is agitated at 50°C until complete dissolution. The temperature is allowed to reduce to 40°C, the agitation is stopped and the reaction medium allowed to cool down to ambient temperature. The medium is taken to 0°C without agitation then maintained at this 20 temperature for 16 hours. Then the temperature is allowed to rise to 20°C and agitation is carried out until crystallization. The medium is diluted with isopropyl alcohol then filtered. The precipitate is rinsed with isopropyl alcohol. The dextrorotatory salt precipitates whilst the levorotatory salt remains in solution in isopropyl alcohol. The filtrate is recovered which is concentrated to produce the expected product. Analysis by 25 HPLC (column CHIRAL-AGP 5 μ (10 cm x 4 mm) eluted with an isopropyl alcohol/water/ phosphate buffer mixture pH 6.5 30/920/50, at a flow rate of 1.2 ml/min, UV detection at 280 nm) shows retention times of 6.4 min for the levorotatory salt and 2.8 min for the dextrorotatory salt and a diastereoisomeric ratio of 83/17.

30 **Stage 1b: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-1,3,4,5,8,9-hexahydrooxepino[3,4-*c*]pyridin-3,9-dione, or (+)-EHHOPD.**

The residue obtained in Stage 1a is agitated for 16 hours at 20°C in a mixture of dichloromethane (270 ml) and 1N hydrochloric acid (270 ml). After decanting, the organic phase is concentrated, and the residue is taken up in methanol (87 ml) to be used in the following phase. This solution is poured under nitrogen onto Palladium at

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10% on damp carbon at 50% (27.7 g; 13 mmol). The reaction medium is agitated for 5 min, then poured into a solution of ammonium formate (11.5 g; 183 mmol) in methanol (135 ml). The reaction medium is agitated for 30 min whilst allowing the temperature to rise, then it is heated at 40°C for 30 min. The medium is then filtered on
5 a bed of Clarcel and concentrated. Toluene (40 ml) is poured in followed by evaporation, and this operation is repeated in order to eliminate the traces of methanol. The residue, taken up in tetrahydrofuran (45 ml), is treated with a solution of dicyclohexylcarbodiimide (7.18 g; 34.5 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml). The reaction medium is heated at 50°C for 1 hour, then taken to 20°C, and the dicyclohexylurea is
10 filtered. The filtrate is concentrated to dryness and the residue, taken up in acetonitrile (46 ml), is treated with sodium iodide (6.0 g; 40.5 mmol) and trimethylsilyl chloride (5.13 ml; 40.5 mmol). The reaction medium is maintained under agitation at ambient temperature for 5 hours, then acetonitrile (28 ml) and water (5.6 ml) are added. The precipitate obtained is recovered by filtration, then taken up in water (10 ml), and the
15 mixture obtained is neutralized using a solution of ammonium hydroxide. The precipitate is recovered by filtration then taken up in acetone (40 ml) to which water (150 ml) is added. The crystals formed are recovered by filtration and dried to produce 3 g of (+)-EHHOPD with an enantiomeric proportion of 99.4/0.6.
NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.8 (t, 3H); 1.65 (m, 2H); 3.00-3.35 (q, 2H);
20 5.3 (q, 2H); 5.7 (s, 1H); 6.35 (d, 1H); 7.3 (d, 1H); 11.7 (s, 1H).

Stage 1c: 2-amino-6-fluorophenylmethanol.

A solution under argon of 2-amino-6-fluorobenzoic acid (5 g; 32 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 ml) is treated with lithium aluminium hydride (1M in tetrahydrofuran; 64 ml; 64 mmol) at ambient temperature. The reaction medium is
25 agitated for 3 hours, then hydrolyzed at 0°C with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (100 ml). The resulting mixture is extracted with ethyl acetate (2 x 70 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated to produce 3.8 g of the desired product, a white solid (m.p.: 93°C).
30 IR (KBr): 784, 1001, 1471, 1591, 1621 cm⁻¹.
NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 4.44 (dd, 2H); 4.93 (t, 1H); 5.27 (s, 2H); 6.27 (t, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.96 (q, 1H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Stage 1d: ethyl 2-(3-fluoro-2-hydroxymethylphenylcarbamoyl) acetate.

A solution of aminobenzyl alcohol (obtained in Stage 1c; 3.8 g; 27 mmol) and imidazole (4.3 g; 64 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (52 ml) is treated with *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (8.37 ml; 32 mmol). The resulting mixture is agitated for 2 hours at ambient temperature, then water (100 ml) is added, followed by extraction with ethyl acetate (2 x 60 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated. The silylated intermediate thus obtained (10 g) is taken up in acetonitrile (52 ml), then triethylamine (4.5 ml; 32.4 mmol) is added to the solution, and the resulting mixture is treated dropwise with ethylmalonyl chloride (4.15 ml; 32.4 mmol). The resulting mixture is agitated for 2 hours at ambient temperature, then water (100 ml) is added, followed by extraction with ethyl acetate (2 x 60 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated. The residue (16 g) is taken up in tetrahydrofuran (50 ml) and treated dropwise with tetrabutylammonium fluoride (1M in tetrahydrofuran; 27 ml; 27 mmol). The resulting mixture is agitated for 1 hour at ambient temperature, then water (100 ml) is added followed by extraction with ethyl acetate (2 x 60 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated. Purification of the residue by chromatography at medium pressure (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) yields 4.8 g of a white solid (m.p.: 91 °C).
IR (KBr): 1472, 1542, 1589, 1657, 1719, 3286, 3482 cm⁻¹.
NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 1.19 (t, 3H); 3.54 (s, 2H); 4.14 (q, 2H); 4.55 (dd, 2H); 5.21 (t, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.53 (d, 1H).

Stage 1e: ethyl 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate.

A solution of malonic derivative (obtained in Stage 1d; 4.8 g; 19 mmol) in dichloromethane (280 ml) is treated with pyridinium dichromate (8.3 g; 22 mmol). The resulting suspension is agitated for 4 hours at ambient temperature, then treated with triethylamine (30 ml; 220 mmol). The reaction medium is agitated at ambient temperature for 16 hours, then concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography at medium pressure (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) yields 2.1 g of a yellow solid (m.p.: 180°C).
IR (KBr): 1441, 1498, 1655, 1747 cm⁻¹.
NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 1.31 (t, 3H); 4.28 (q, 2H); 7.06 (t, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 8.43 (s, 1H); 12.27 (s, 1H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Stage 1f: ethyl 2-chloro-5-fluoro-3-quinolinecarboxylate.

The quinolone (obtained in Stage 1e; 2.1 g) is heated at 80°C in phosphorus oxychloride (14 ml) until the reaction is complete (TLC control: SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). The resulting solution is then concentrated under reduced pressure and the residue is taken
5 up in water. The precipitate thus formed is recovered by filtration, washed with water until the pH is neutral, and dried under reduced pressure in the presence of phosphorus pentoxide to produce 1.8 g of a white solid (m.p.: 97°C).

IR (KBr): 1268, 1631, 1723 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 1.38 (t, 3H); 4.42 (q, 2H); 7.60 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.97 (dd,
10 1H); 8.92 (s, 1H).

Stage 1g: 2-chloro-5-fluoro-3-quinolylmethanol.

A solution of quinolinecarboxylate (obtained in Stage 1f; 1.8 g; 6.7 mmol) in dichloromethane (40 ml) under argon is treated dropwise with diisobutylaluminium
15 hydride (1M in dichloromethane; 20 ml; 20 mmol) at ambient temperature maintained at 10°C by an ice-cooled water bath. The reaction mixture is agitated for 1 hour at ambient temperature, then poured onto a solution of sodium and potassium tartrate at 20% (200 ml). The resulting mixture is agitated vigorously for 1 hour, then filtered on celite. The filtrate is extracted with dichloromethane (2 x 100 ml). The combined
20 extracts are washed with water and with a saturated solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated. Purification of the residue by chromatography at medium pressure (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) yields 450 mg of a white solid (m.p.: 176 °C).

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 4.71 (d, 2H); 5.78 (t, 3H); 7.51 (t, 1H); 7.75-7.83 (m, 2H);
8.50 (s, 1H).

25 Stage 1h: (5R)-5-ethyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

A solution of quinolylmethanol (obtained in Stage 1g; 422 mg; 2 mmol), of (+)-EHHOPD (obtained in Stage 1b; 446 mg; 2 mmol) and triphenylphosphine (592 mg;
30 2.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (8 ml) is treated dropwise with isopropyl azodicarboxylate (0.43 ml; 2.2 mmol). The reaction mixture is agitated for 16 h at ambient temperature, then water (100 ml) is added, followed by extraction with ethyl acetate (2 x 100 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated
35 under reduced pressure. The residue is purified by chromatography at medium pressure (SiO₂, AcOEt/heptane, 30/70). A mixture under argon of the intermediate obtained

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(325 mg; 0.78 mmol), triphenylphosphine (42 mg; 0.156 mmol), potassium acetate (114 mg; 1.17 mmol), tetrabutylammonium bromide (276 mg; 0.86 mmol) and palladium acetate (0.078 mmol) is taken to reflux in anhydrous acetonitrile for 16 hours, then cooled down to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by chromatography at medium pressure (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 5/95) to produce 80 mg of the expected solid (m.p. > 250 °C).

IR (KBr): 1659, 1734, 3386 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.85 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 3.46 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 5.39 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.85 (q, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.82 (s, 1H).

Example 2: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

This compound is obtained by applying Stages 1c to 1h of the operating method of Example 1 above to 2-amino-4-fluorobenzoic acid. A solid (m.p. > 250°C) is obtained.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.84 (q, 2H); 3.04 (d, 1H); 3.47 (d, 1H); 5.24 (s, 2H); 5.39 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.71 (s, 1H).

Example 3: (5*R*)-5-ethyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

This compound is obtained by applying Stages 1c to 1h of the operating method of Example 1 above to 2-amino-3-fluorobenzoic acid (prepared according to Muchowski, et al., *J. Org. Chem.*, vol. **45**, p. 4798). A solid (m.p. > 250°C) is obtained.

IR (KBr): 1659, 1731, 3344 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.88 (t, 3H); 1.85 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 3.47 (d, 1H); 5.29 (s, 2H); 5.40 (d, 1H); 5.53 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.96 (m, 1H); 8.75 (s, 1H).

Example 4: (5*R*)-12-benzyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

Stage 4a: 1-(2-aminophenyl)-2-phenyl-1-ethanone.

A solution of 2-aminobenzonitrile (4.25 g, 36 mmol) in anhydrous diethyl ether (40 ml) at 0°C is treated under argon with benzylmagnesium chloride (2M in tetrahydrofuran; 50 ml; 100 mmol). The reaction medium is maintained under agitation for 1 hour at ambient temperature, then hydrolyzed at 0°C by adding hydrochloric acid at 10%,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

agitated for 1 hour, and neutralized with soda. The resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated to produce 3.5 g of the desired product, in the form of a white solid (m.p.: 100-101 °C).

IR (KBr): 1469, 1612, 1725 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 4.25 (s, 2H); 6.53 (t, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.2-7.35 (m, 8H); 7.90 (d, 1H).

Stage 4b: ethyl 4-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate.

A solution of amino-ketone (obtained in Stage 4a; 13.5 g; 16 mmol) and triethylamine (3.9 ml, 28 mmol) in acetonitrile (66 ml) is treated at 10°C dropwise with ethylmalonyl chloride (3.64 ml; 28 mmol). The reaction medium is agitated for 16 hours at ambient temperature, then treated with sodium ethoxide, obtained by dissolution of sodium (0.4 g; 17 mmol) in ethanol (25 ml). The resulting mixture is agitated for 16 hours at ambient temperature, then water is added (200 ml), followed by extraction with dichloromethane (2 x 100 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated. The residue is taken up in ethyl ether to produce a precipitate which is recovered by filtration, dried under reduced pressure at 50°C, to produce the expected solid (m.p.: 230 °C).

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1.19 (t, 3H); 4.17 (s, 2H); 4.27 (q, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.15-7.20 (m, 1H); 7.20-7.40 (m, 5H); 7.49 (t, 1H); 7.69 (d, 1H); 12.15 (s, 1H).

Stage 4c: (5R)-12-benzyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained according to Stage 4b. A solid is obtained (m.p. > 250 °C).

IR (KBr): 1578, 1655, 1751 cm^{-1} .

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.87 (t, 3H); 1.87 (q, 2H); 3.05 (d, 1H); 3.49 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 4.70 (d, 1H); 5.20 (d, 1H); 5.25 (d, 1H); 5.39 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.15 – 7.30 (m, 5H); 7.41 (s, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.83 (t, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.28 (d, 1H).

Example 5: (5R)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2-aminobenzonitrile is treated with *n*-butylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. 220-221 °C).

5 IR (KBr): 1611; 1655; 1725 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.87 (t, 3H); 0.96 (t, 3H); 1.49 (q, 2H); 1.67 (q, 2H); 1.86 (q, 2H); 3.05 (d, 1H); 3.19 (t, 2H); 3.49 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 5.40 (d, 1H); 5.54 (d, 1H); 6.05 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.26 (d, 1H).

10 **Example 6:** (5*R*)-5,12-diethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-aminobenzonitrile is treated with ethylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 280°C).

15 IR (KBr): 1652, 1758, 3329 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.85 (t, 3H); 1.31 (t, 3H); 1.87 (q, 2H); 3.04 (d, 1H); 3.24 (q, 2H); 3.54 (d, 1H); 5.25 (s, 2H); 5.36 (d, 1H); 5.53 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.28 (d, 1H).

20 **Example 7:** (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-aminophenyl-phenylmethanone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 250 °C).

25 NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.85 (q, 2H); 3.05 (d, 1H); 3.49 (d, 1H); 5.09 (s, 2H); 5.38 (d, 1H); 5.50 (d, 1H); 6.07 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.60 – 7.75 (m, 6H); 7.82 (d, 1H); 7.90 (t, 1H); 8.25 (d, 1H).

Example 8: (5*R*)-12-cyclohexyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

30 2-aminobenzonitrile is treated with cyclohexylmagnesium chloride according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to that of Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 250 °C).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IR (KBr): 1655, 1728, 3500 cm^{-1} .

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.86 (t, 3H); 1.42 (t, 1H); 1.59 (t, 2H); 1.84 (m, 9H); 3.04 (d, 1H); 3.48 (d, 1H); 3.69 (m, 1H); 5.39 (d, 1H); 5.40 (s, 2H); 5.53 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.83 (t, 1H);
5 8.13 (d, 1H); 8.37 (s, 1H).

Example 9: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(4-methylphenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-aminophenyl-4-methylphenylmethanone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 280 °C).

IR (KBr): 1655, 1754, 3407 cm^{-1} .

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.87 (t, 3H); 1.87 (q, 2H); 2.47 (s, 3H); 3.07 (d, 1H); 3.48 (d, 1H); 5.07 (d, 2H); 5.39 (d, 1H); 5.49 (d, 1H); 6.04 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.85 (m, 2H);
15 8.22 (d, 1H).

Example 10: (5*R*)-10-chloro-5-ethyl-12-(2-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-5-chlorophenyl-2-fluorophenylmethanone is treated according to a procedure similar to that of Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 250 °C).

IR (KBr): 1656, 1744, 3397 cm^{-1} .

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.86 (t, 3H); 1.85 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.47 (d, 1H); 4.93 (d, 1H); 5.17 (d, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.49 (d, 1H); 6.05 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.50 – 7.65 (m, 3H); 7.65 – 7.80 (m, 2H); 7.91 (d, 1H);
25 8.27 (d, 1H).

Example 11: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

Stage 11a: 6,7-difluoro-2-phenyl-4*H*-benzo[d][3.1]oxazine-4-one.

A mixture of 2-amino-4,5-difluorobenzoic acid (3.46 g; 20 mmol) and benzoyl chloride (56 ml; 480 mmol) is taken to reflux for 16 hours, then poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (200 ml) and agitated at 80°C for 2 hours. The resulting mixture is extracted with dichloromethane (2 x 100 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated solution of sodium chloride, then dried over

THIS PAGE BLANK (USPTO)

magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl ether and the precipitate thus formed is recovered by filtration, washed with ethyl ether, and dried under reduced pressure to produce 3.2 g of a white solid (m.p.: 154°C).

- 5 IR (KBr): 1613, 1657, 3341, 3467 cm^{-1} .
NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 7.5-7.8 (m, 3H); 7.8-7.9 (m, 1H); 8.1-8.3 (m, 1H).

Stage 11b: 2-benzoyl-4,5-difluoro-1-phenylcarboxamidobenzene.

- A suspension of benzoxazine (obtained according to Stage 11a; 6.78 g; 26 mmol) in dichloromethane (260 ml) is treated dropwise under argon at -78°C with
10 phenylmagnesium bromide (3M in ethyl ether; 22 ml; 66 mmol). The resulting mixture is agitated at -78°C for 1 hour, then hydrolyzed by adding a saturated aqueous solution of ammonium chloride (200 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 100 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced
15 pressure. The residue taken up in isopropyl ether produces whites crystals which are recovered by filtration and dried . 7.3 g of product is obtained (m.p.: 58-59°C).

IR (KBr): 1423, 1537, 1599, 1682 cm^{-1} .
NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 7.4-7.6 (m, 9H); 7.69 (d, 2H); 7.88 (dd, 1H).

Stage 11c: 2-amino-4,5-difluorophenyl-phenylmethanone.

- 20 A solution of *N*-benzoylated amino-ketone (obtained according to Stage 11b; 7.3 g; 21.7 mmol) in glacial acetic acid (300 ml) is treated with hydrobromic acid at 48% (150 ml) and the reaction medium is taken to reflux for 10 hours. After cooling down to ambient temperature, the resulting mixture is concentrated under reduced pressure, then taken up in a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (200 ml) and extracted
25 with ethyl acetate (2 x 100 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue is taken up with pentane and the precipitate thus formed is recovered by filtration to produce 4 g of a light yellow solid (m.p.: 100-101 °C).

- 30 IR (KBr): 1514, 1563, 1645, 3372, 3482 cm^{-1} .
NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 6.83 (dd, 1H); 7.1-7.4 (m, 3H); 7.5-7.7 (m, 5H).

Stage 11d: (5R)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The aminoketone obtained in Stage 11c is treated according to a procedure similar to that of Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 250 °C).

IR (KBr): 1659, 1734, 3386 cm^{-1} .

- 5 NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (t, 3H); 1.80 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.45 (d, 1H); 5.00 (d, 1H); 5.35 (d, 1H); 5.48 (d, 1H); 6.03 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.55-7.75 (m, 6H); 8.24 (dd, 1H).

Example 12: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

- 10 2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c and the resulting aminoketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. > 250 °C).

- 15 NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.86 (t, 3H); 1.84 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.46 (d, 1H); 5.00 (d, 1H); 5.08 (d, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.49 (d, 1H); 6.03 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.50 – 7.80 (m, 6H); 7.85 (t, 1H); 7.96 (d, 1H).

Example 13: (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

Stage 13a: *N*-(3,4-difluorophenyl)acetamide.

- 20 A mixture of 3,4-difluoroaniline (50 ml; 500 mmol) and triethylamine (70 ml; 500 mmol) in dichloromethane (1.5 l) is cooled down using an ice bath. Acetic anhydride (71.5 ml; 750 mmol) is added dropwise and the reaction mixture is agitated for 1 hour at ambient temperature. The mixture obtained is then washed sequentially with water, with a solution of sodium bicarbonate at 10%, and with a saturated aqueous solution of sodium chloride. The organic fraction, dried over sodium sulphate, is concentrated under reduced pressure. The residue is suspended in pentane, filtered and dried under reduced pressure in order to produce the expected anilide, a beige solid (m.p.: 126-127.5 °C).

- 25 NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 2.15 (s, 3H); 7.10-7.65 (m, 2H); 7.65-8.10 (m, 1H); 30 10.30 (broad peak, 1H).

Stage 13b: 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinolinecarbaldehyde.

The acetanilide obtained according to Stage 13a (32 g; 220 mmol) is added to a Vilsmeier's reagent obtained under argon with anhydrous *N,N*-dimethylformamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(34 ml; 440 mmol) cooled down using an ice bath, treated dropwise with phosphorus oxychloride (103 ml; 1.1 mol), then agitated for 0.5 hours before allowing the temperature to rise to ambient temperature. The mixture thus obtained is agitated at 70°C for 16 hours, then cooled down to ambient temperature. The reaction medium is then poured dropwise into a water-ice mixture (400 ml), and the resulting mixture is agitated for 2 hours. The precipitate obtained is filtered and washed with water until the pH is neutral, then dried under reduced pressure in the presence of phosphorus pentoxide in order to produce a yellow solid (m.p.: 226-229 °C).

IR (KBr): 888, 1061, 1262, 1507, 1691 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 8.17 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 8.97 (d, 1H); 10.34 (d, 1H).

Stage 13c: 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinolylmethanol.

A suspension of quinoline-carbaldehyde obtained according to Stage 13b (9 g; 39 mmol) in methanol (400 ml) is treated with sodium borohydride (2 g; 53 mmol) at ambient temperature for 0.5 h. The excess borohydride is destroyed by acetic acid (2 ml) and the reaction medium is concentrated under reduced pressure. The residue, taken up in ethyl acetate (500 ml), is washed sequentially with an aqueous solution of sodium bicarbonate at 10%, with water, and with a saturated aqueous solution of sodium chloride. The organic phase, dried over magnesium sulphate, is concentrated under reduced pressure. The residue is recrystallized from 1,2-dichloroethane in order to produce the expected quinolylmethanol, a beige solid (m.p.: 166,5-167°C).

IR (KBr): 871, 1038, 1253, 1513 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 4.67 (d, 2H); 5.80 (t, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.48 (s, 1H).

Stage 13d: (5R)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

The quinolylmethanol obtained in Stage 13c is treated with (+)-EHHOPD according to the procedure in Stage 1h. A white solid is obtained.

IR (KBr): 871, 1261, 1512, 1579, 1654, 1746 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.87 (t, 3H); 1.85 (m, 2H); 3.08 (d, 1H); 3.44 (d, 1H); 5.26 (s, 2H); 5.39 (d, 2H); 5.52 (d, 1H); 5.99 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 8.15 (dd, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.68 (s, 1H).

Stage 13e: (5R)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The product of Stage 13d (100 mg; 0.25 mmol) is dissolved in a mixture of water (1.33 ml) and sulphuric acid at 95% (1 ml). Heptahydrated iron (III) sulphate (28 mg; 0.10 mmol); valeraldehyde (0.17 ml; 1.60 mmol) are added to this solution and the resulting solution is cooled down with an ice bath. The reaction medium is then treated dropwise with hydrogen peroxide at 30% (0.38 ml; 1 mmol); agitated for 5 hours at ambient temperature, then diluted with water (50 ml) and extracted with dichloromethane (4 x 50 ml). The combined extracts are washed with water and with a saturated aqueous solution of sodium chloride, then dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by chromatography at medium pressure (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 5/95) in order to produce the expected solid (m.p. > 275 °C).

IR (KBr): 1656, 1748, 3385 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.85 (t, 3H); 0.94 (t, 3H); 1.47 (q, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.83 (q, 2H); 3.05 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 3.47 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 5.39 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.05 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.13 (m, 1H); 8.32 (m, 1H).

Example 14: (5*R*)-12-benzyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Stage 13d is treated with phenylacetaldehyde according to a procedure similar to that of Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. 275 °C (dec.)).

IR (KBr): 1656, 1707, 1749 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.84 (q, 2H); 3.05 (d, 1H); 3.48 (d, 1H); 4.64 (s, 2H); 5.19 (d, 2H); 5.38 (d, 1H); 5.51 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.26 (m, 4H); 7.37 (s, 1H); 8.15 (t, 1H); 8.31 (t, 1H).

Example 15: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Stage 13d is treated with butyraldehyde according to a procedure similar to that of Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. 250°C).

IR (KBr): 1656, 3425 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.04 (t, 3H); 1.70 (q, 2H); 1.84 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 3.15 (t, 2H); 3.46 (d, 1H); 5.25 (s, 1H); 5.39 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 8.12 (m, 1H); 8.34 (m, 1H).

Example 16: (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The product of Stage 13d is treated with propionaldehyde according to a procedure similar to that in Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. > 275°C).

IR (KBr): 1656, 1725, 3308 cm^{-1} .

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (t, 3H); 1.28 (t, 3H); 1.83 (q, 2H); 3.05 (d, 1H); 3.19 (q, 2H), 3.47 (d, 1H); 5.29 (s, 2H); 5.39 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.35 (m, 1H).

Example 17: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

10 The product of Stage 13d is treated with 3-trimethylsilylpropanal (obtained according to Sarkar, T. K., et al., *Tetrahedron* (1990), vol. 46, p. 1885) according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. 276°C).

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.14 (s, 9H); 0.86 (m, 5H); 1.83 (q, 2H); 3.07 (m, 3H); 3.46 (d, 1H); 5.26 (s, 2H); 5.40 (d, 1H); 5.51 (d, 1H); 6.06 (s, 1H); 7.34 (s, 1H); 8.14 (m, 2H).

Example 18: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The operation is carried out with 3,5-difluoroaniline according to Stages 13a to 13c and the quinolylmethanol thus obtained is treated with (+)-EHHOPD according to the procedure of Stage 1h. A white solid is obtained (m.p. 227 °C (dec.)).

IR (KBr): 1638, 1748, 3310 cm^{-1} .

NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.87 (t, 3H); 1.85 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 3.46 (d, 1H); 5.26 (s, 2H); 5.40 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 6.03 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.82 (s, 1H).

25 **Example 19:** (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 18 is treated with valeraldehyde according to a procedure similar to that of Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. 190 °C).

IR (KBr): 1657, 1751, 3385 cm^{-1} .

30 NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.86 (t, 3H); 0.96 (t, 3H); 1.49 (q, 2H); 1.66 (q, 2H); 1.84 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 3.46 (d, 1H); 5.30 (s, 2H); 5.40 (d, 1H); 5.53 (d, 1H); 6.03 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.78 (d, 1H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 20: (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 18 is treated with propionaldehyde according to a procedure similar to that in Stage 13e to produce the expected solid (m.p. 255°C).

- 5 NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.33 (t, 3H); 1.84 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.29 (m, 2H); 3.57 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 5.35 (d, 1H); 5.53 (d, 1H); 6.04 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.69 (m, 1H); 7.80 (m, 1H).

Example 21: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

- 10 (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione (obtained according to the procedure described in the PCT Patent Application WO 97/00876) is treated with butyraldehyde according to a procedure similar to that of Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. 265 °C (dec.)).

- 15 IR (KBr): 1590, 1653, 3287 cm⁻¹.
NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.87 (t, 3H); 1.06 (t, 3H); 1.73 (q, 2H); 1.82 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.19 (t, 2H); 3.48 (d, 1H); 5.24 (s, 2H); 5.31 (d, 1H); 5.54 (d, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.28 (d, 1H).

- 20 **Example 22: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.**

- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione (obtained according to the procedure described in the PCT Patent Application WO 97/00876) is treated with 3-trimethylsilylpropanal (obtained according to Sarkar, T. K., et al., *Tetrahedron* (1990), vol.46, p. 1885) according to a procedure similar to that of Stage 13e in order to produce the expected solid (m.p. > 250°C).

- 25 IR (KBr): 1655, 1753, 3420 cm⁻¹.
NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.11 (s, 9H); 0.88 (t, 3H); 0.91 (m, 2H); 1.89 (q, 2H); 3.07 (d, 1H); 3.12 (m, 2H); 3.47 (d, 1H); 5.25 (s, 2H); 5.33 (d, 1H); 5.41 (d, 1H); 5.54 (d, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.82 (t, 1H); 8.15 (s, 1H).

Example 23: (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The product of Example 2 is treated with valeraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e to produce the expected solid (m.p. 235-236°C).

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 0.95 (t, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.67 (m, 2H); 1.85 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.20 (t, 2H); 3.46 (d, 1H); 5.27 (s, 2H);
5 5.40 (d, 1H); 5.53 (d, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.64 (t, 1H);
7.87 (d, 1H); 8.36 (dd, 1H).

Example 24: (5R)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with propionaldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.86 (t, 3H); 1.31 (t, 3H); 1.85 (q, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.22 (q, 2H); 3.47 (d, 1H); 5.24 (s, 2H); 5.39 (d, 1H); 5.53 (d, 1H);
6.03 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.37 (dd, 1H).

Example 25: (5R)-5-ethyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

2-aminobenzonitrile is treated with isopentylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained. A solid is obtained (m.p. 263 °C).

20 IR (KBr): 1655, 1743, 3343 cm⁻¹.

NMR ¹H (DMSO-d₆, δ): 0.85 (t, 3H); 1.00 (d, 6H); 1.54 (m, 2H); 1.79 (m, 1H); 1.82 (m, 2H); 3.06 (d, 1H); 3.14 (m, 2H); 3.45 (d, 1H); 5.20 (s, 2H);
5.38 (d, 1H); 5.52 (d, 1H); 5.99 (s, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.70 (t, 1H);
7.82 (t, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.19 (d, 1H).

Example 26: (5R)-5-ethyl-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

2-aminobenzonitrile is treated by 4-fluorophenylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 27: (5R)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2-aminobenzonitrile is treated by 2,6-difluorophenylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

5 **Example 28:** (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-aminobenzonitrile is treated with 3,5-difluorophenylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1
10 above are applied to the quinolone obtained.

Example 29: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-aminobenzonitrile is treated with 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to
15 a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 30: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-aminobenzonitrile is treated with 2,4,6-trifluorophenylmagnesium bromide according
20 to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 31: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

25 2-aminobenzonitrile is treated with 2,3,5,6-tetrafluorophenylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 32: (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.
30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2-aminobenzonitrile is treated with 2,3,4,5,6-pentafluorophenylmagnesium bromide according to a procedure similar to Stage 4a and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

5 **Example 33:** (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 4-fluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the
10 operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 34: (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,6-difluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting
15 amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 35: (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 3,5-difluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting
20 amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 36: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b and the resulting
25 amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 37: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.
30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,4,6-trifluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

5 **Example 38:** (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,3,5,6-tetrafluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the
10 resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 39: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-
15 dione.

2-amino-4-fluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,3,4,5,6-pentafluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the
resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone
20 obtained.

Example 40: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 4-fluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting
25 amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 41: (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-
dione.

30 2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,6-difluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 42: (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 3,5-difluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 43: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above is applied to the quinolone obtained.

Example 44: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,4,6-trifluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 45: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,3,5,6-tetrafluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 46: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2-amino-4,5-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,3,4,5,6-pentafluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 47: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 4-fluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 48: (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,6-difluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 49: (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 3,5-difluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 50: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 51: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,4,6-trifluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 52: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,3,5,6-tetrafluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 53: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

2-amino-4,6-difluorobenzoic acid is treated according to a procedure similar to Stages 11a to 11c using 2,3,4,5,6-pentafluorophenylmagnesium bromide of Stage 11b, and the resulting amino-ketone is treated according to a procedure similar to Stage 4b. Stages 1f to 1h of the operating method of Example 1 above are applied to the quinolone obtained.

Example 54: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with butyraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 55: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with 4,4,4-trifluorobutyraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 56: (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with 4-methylpentanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

5 **Example 57:** (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with hexanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

10 **Example 58:** (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with 3-phenylpropanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 59: (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

15 The product of Example 2 is treated with undecanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 60: (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

20 The product of Example 2 is treated with 3-cyclohexylpropanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 61: (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 2 is treated with 4,4-dimethylpentanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

25 **Example 62:** (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Stage 13d is treated with butyraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 63: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

5 The product of Stage 13d is treated with 4,4,4-trifluorobutyraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 64: (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Stage 13d is treated with 4-methylpentanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

10 **Example 65:** (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Stage 13d is treated with hexanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

15 **Example 66:** (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Stage 13d is treated with 3-phenylpropanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 67: (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

20 The product of Stage 13d is treated with undecanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 68: (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

25 The product of Stage 13d is treated with 3-cyclohexylpropanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 69: (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The product of Stage 13d is treated with 4,4-dimethylpentanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 70: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

- 5 The product of Example 18 is treated with butyraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 71: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

- 10 The product of Example 18 is treated with 4,4,4-trifluorobutyraldehyde according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 72: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

- 15 The product of Example 18 is treated with 4-methylpentanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 73: (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 18 is treated with hexanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

- 20 **Example 74:** (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 18 is treated with 3-phenylpropanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

- 25 **Example 75:** (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

The product of Example 18 is treated with undecanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 76: (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

5 The product of Example 18 is treated with 3-cyclohexylpropanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

Example 77: (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione.

10 The product of Example 18 is treated with 4,4-dimethylpentanal according to a procedure similar to Stage 13e in order to produce the expected solid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE PRODUCTS OF THE INVENTION

Procedure

Adenocarcinoma HT29 cells from the human colon are cultured in a single layer at 37°C in a humidified atmosphere containing 95% of air and 5% of CO₂, in a modified
5 essential Earle's medium at 4.5 g/l (Gibco, Paisley, United Kingdom); completed with 10% of inactivated foetal calf serum, 2 mM of glutamine, and 50 µg/ml of gentamycin (Gibco, Paisley, United Kingdom).

Approximately 2000 cells are seeded with the culture medium above in the wells of a microplate (96 wells, flat-bottomed) and incubated for 24 hours. Solutions in *N,N*-
10 dimethyl-acetamide (DMA) of each of the examples of the invention, diluted in the culture medium so that the final concentration of DMA is 0.1% (v/v), are added to the plate cultures in order to obtain final concentration ranges from 1×10^{-13} to 1×10^{-5} M, and the cells are incubated for 72 hours.

The WST1 staining reagent, (Boehringer Mannheim, Germany) is then added to each
15 well at a final concentration of 9%, and the cells are incubated for 2 hours at 37°C. This stage allows the mitochondrial dehydrogenase of the living cells to convert WST1 orange tetrazolium salt into crimson formazan. The resulting stained solutions are quantified by dual-beam detection (450 and 690 nm) using a multi-cuvette scanning spectrophotometer.

Results

The results shown in the following table are expressed in terms of inhibitory concentration at 50% (IC₅₀, in nM), accompanied by a confidence interval. The inhibitory activities of the adenocarcinoma HT29 cell proliferation of the human colon
25 obtained with the examples of the invention are assessed, these activities being, in an unexpected fashion, superior to the activity of the reference compound described in the PCT Patent Application WO 97/000876.

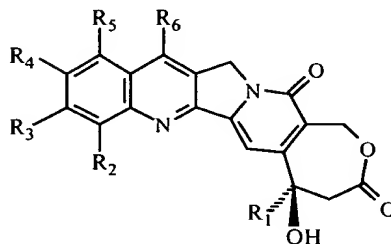
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example	substituents (general formula (I))						biological activity	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	IC ₅₀ (nM)	confidence interval
<i>Reference</i>	<i>Et</i>	H	H	H	H	H	<i>30</i>	<i>24 – 39</i>
2	Et	H	F	H	H	H	2.5	1.0 – 7.2
5	Et	H	H	H	H	Bu	16	11 – 23
6	Et	H	H	H	H	Et	12	9 – 14
7	Et	H	H	H	H	Ph	13	8 – 19
9	Et	H	H	H	H	4-Me-Ph	11	8 – 15
11	Et	H	F	F	H	Ph	12	7 – 21
13	Et	H	F	F	H	Bu	8.5	4 – 16
15	Et	H	F	F	H	Pr	11	7 – 17
16	Et	H	F	F	H	Et	2.1	1.5 – 2.7
17	Et	H	F	F	H	(CH ₂) ₂ TMS	5.0	1.7 – 16
18	Et	H	F	H	F	H	2.2	1.4 – 3.3
20	Et	H	F	H	F	Et	8	4.7 – 15
22	Et	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ TMS	8.6	3 – 26
23	Et	H	F	H	H	Bu	9.5	5 – 17
24	Et	H	F	H	H	Et	3.5	2.3 – 5.4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS

1. Product characterized in that it is of general formula (II) represented below:



(II)

in which

5 R₁
R₂, R₃, R₄ and R₅
R₆

represents a lower alkyl radical;

represent, independently, H or a halogen atom;

10 represents H, a linear or branched alkyl radical containing 1 to 12 carbon atoms, a cycloalkyl, lower cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl, nitro or (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ radical, or also an aryl or lower aryl alkyl radical, substituted or non substituted on the aryl group, in which the substituent is a lower alkyl, a hydroxy group or a halogen atom;

R₇, R₈ and R₉

represent, independently, H or a linear or branched

15 alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms;

m

is an integer comprised between 0 and 6;

it being understood that when R₂ represents H, R₆ represents a (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ radical or a linear or branched alkyl radical containing 7 to 12 carbon atoms;

or salt of said product.

20 2. Product according to claim 1, characterized in that R₆ represents a (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ radical.

3. Product according to claim 1 or 2, characterized in that R₁ represents an ethyl radical.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. Product characterized in that it is one of the following products:

- (5*R*)-5-ethyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-benzyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5,12-diethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-cyclohexyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(4-methylphenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-10-chloro-5-ethyl-12-(2-fluorophenyl)-5-hydroxy-12-(4-methylphenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-benzyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
5
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
10
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophenyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-12-(3,5-difluorophenyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
25
- (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 30 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - 5 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tetrahydro-10 1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phenethyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-12-decyl-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - 15 - (5*R*)-12-(2-cyclohexylethyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-12-(3,3-dimethylbutyl)-5-ethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- or of a salt of said product.
- 20 **5.** Product according to claim 4, characterized in that it is one of the following products:
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-5,12-diethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - 25 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 5 - (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 10 - (5*R*)-5-ethyl-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 15 - (5*R*)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

or of a salt of said product.

6. Product according to claim 5, characterized in that it is one of the following products:

- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 20 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phenyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- 25 - (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;
- (5*R*)-5,12-diethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (5*R*)-5-ethyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-trimethylsilylethyl)-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

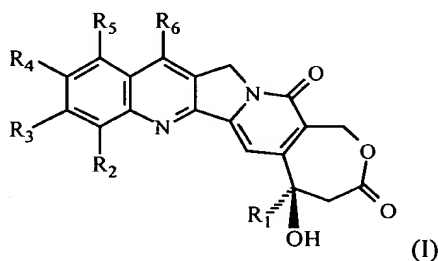
- (5*R*)-5,12-diethyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

5 - (5*R*)-12-butyl-5-ethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

- (5*R*)-5,12-diethyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tetrahydro-1*H*,3*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione;

or of a salt of said product.

10 7. Process for the preparation of a product of general formula (I),



in which

R₁

represents a lower alkyl radical;

R₂, R₃, R₄ and R₅

represent, independently, H or a halogen atom;

15 R₆

represents H, a linear or branched alkyl radical containing 1 to 12 carbon atoms, a cycloalkyl, lower cycloalkyl alkyl, lower hydroxy alkyl, nitro or (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ radical, or also an aryl, or lower aryl alkyl, substituted or non substituted on the aryl group, in which the substituent is a lower alkyl, a hydroxy group or a halogen atom;

20

R₇, R₈ and R₉

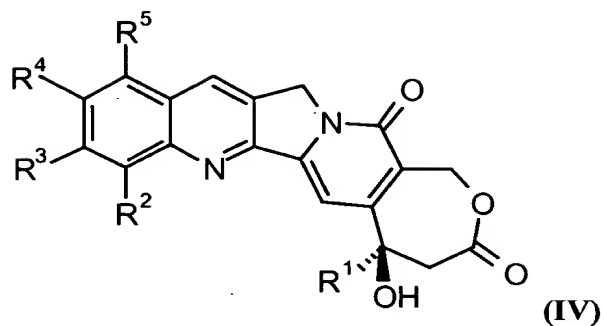
represent, independently, H or a linear or branched alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms;

m

is an integer comprised between 0 and 6;

25 characterized in that a compound of formula

THIS PAGE BLANK (USPTO)



in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meaning indicated above, is treated in a strongly acid medium in the presence of an iron (III) salt and a precursor of the free radical R_6^{\cdot} , preferably R_6 -CHO, by a solution containing hydroxide or alkoxide radicals.

5 **8.** As a medicament, product according to any one of claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt of said product .

9. Pharmaceutical composition containing, as active ingredient, at least one compound according to one of claims 1 to 6.

10 **10.** Use of a compound according to one of claims 1 to 6 for the preparation of antitumoral medicaments.

11. Use of a compound according to one of claims 1 to 6 for the preparation of antiviral medicaments.

12. Use of a compound according to one of claims 1 to 6 for the preparation of antiparasitic medicaments.

THIS PAGE BLANK (USPTO)